

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
21. Mai 2004 (21.05.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2004/041790 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 239/74,  
A61K 31/517, A61P 31/22

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/011880

(22) Internationales Anmeldedatum:  
25. Oktober 2003 (25.10.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 51 914.5 8. November 2002 (08.11.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Lev-  
erkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WUNBERG, Tobias  
[DE/DE]; Otto-Müller-Str. 39, 42699 Solingen (DE).  
BAUMEISTER, Judith [DE/DE]; Kreuzstr. 46, 42277  
Wuppertal (DE). JESKE, Mario [DE/DE]; Bruderstr. 20,  
42105 Wuppertal (DE). NIKOLIC, Susanne [DE/DE];  
Knipprather Str. 14, 40789 Monheim (DE). SÜRMEIER,  
Frank [DE/DE]; Eintrachtstr. 29, 42275 Wuppertal  
(DE). ZIMMERMANN, Holger [DE/DE]; Katernberger  
Schulweg 53, 42113 Wuppertal (DE). GROSSER, Rolf  
[DE/DE]; Gellertstr. 9, 51373 Leverkusen (DE). HEN-  
NINGER, Kerstin [DE/DE]; Claudiusweg 7, 42115  
Wuppertal (DE). HEWLETT, GUY [GB/DE]; Krutschei-  
der Weg 96, 42327 Wuppertal (DE). KELDENICH, Jörg  
[DE/DE]; Damaschkeweg 49, 42113 Wuppertal (DE).  
LANG, Dieter [DE/DE]; Wimmersbergerstr. 60, 42553  
Velbert (DE). TSE-I, Lin [CN/DE]; Elisabethstr. 5, 42287  
Wuppertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG;  
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen  
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,  
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu  
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die  
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,  
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,  
SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN,  
YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent  
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht  
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SUBSTITUTED QUINAZOLINES AS ANTIVIRAL AGENTS, ESPECIALLY AGAINST CYTOMEGALOVIRUSES

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE CHINAZOLINE ALS ANTIVIRALE MITTEL, INSBESONDER GEGEN CYTOMEGA-  
LOVIREN

(57) Abstract: The invention relates to substituted quinazolines and to methods for the production thereof, in addition to the use  
thereof in the production of medicaments for the treatment and/or prophylaxis of diseases, especially for use as antiviral agents,  
especially against cytomegaloviruses.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft substituierte Chinazoline und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwen-  
dung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere zur Verwendung als  
antivirale Mittel, insbesondere gegen Cytomegaloviren.

WO 2004/041790 A1

SUBSTITUIERTE CHINAZOLINE ALS ANTIVIRALE MITTEL, INSBESONDER GEGEN  
CYTOMEGALOVIREN

Die Erfindung betrifft substituierte Chinazoline und Verfahren zu ihrer Herstellung  
sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder  
Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere zur Verwendung als antivirale Mittel,  
insbesondere gegen Cytomegaloviren.

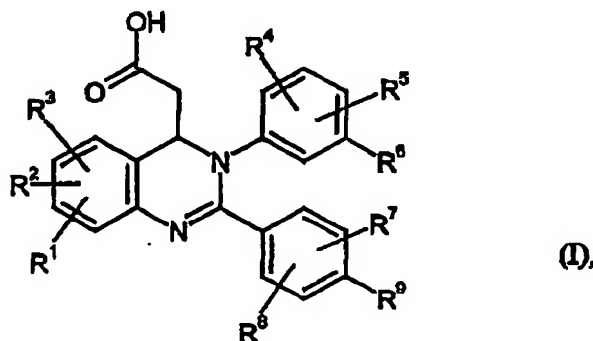
Die Synthese von Chinazolinen ist beschrieben in Saito T., et al. *Tetrahedron Lett.*,  
1996, 37, 209-212.

Auf dem Markt sind zwar strukturell andersartige, antiviral wirkende Mittel vorhanden,  
es kann aber regelmäßig zu einer Resistenzentwicklung kommen. Neue Mittel  
für eine bessere und wirksame Therapie sind daher wünschenswert.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, neue Verbindungen mit  
gleicher oder verbesserter antiviraler Wirkung zur Behandlung von viralen Infektionskrankheiten bei Menschen und Tieren zur Verfügung zu stellen.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen substituierten Chinazoline antiviral hochwirksam sind.

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel



in welcher

5         $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  unabhängig voneinander für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Carboxyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Trifluormethyl, Halogen, Cyano, Hydroxy oder Nitro stehen,

$R^4$  und  $R^5$  unabhängig voneinander für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Cyano, Halogen, Nitro, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy stehen,

10        $R^6$  für Alkyl, Cyano, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl steht,

$R^7$  und  $R^8$  unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Alkyl oder Alkoxy stehen und

15        $R^9$  für Aryl oder 1,3-Benzodioxol-5-yl steht, worin Aryl und 1,3-Benzodioxol-5-yl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Alkoxy, Alkylthio, Carboxyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Trifluormethyl, Halogen, Carbamoyl, Cyano, Hydroxy, Amino, Alkylamino, Nitro und gegebenenfalls Hydroxy-substituiertes Alkyl,

20

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

25       Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, nachfolgend als Ausführungsbeispiel(e) genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

30       Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung

betrifft deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

- 5      Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst die vorliegende Erfindung sämtliche tautomere Formen.

Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind aber auch Salze,  
10      die für pharmazeutische Anwendungen selbst nicht geeignet sind aber beispielsweise für die Isolierung oder Reinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen  
15      Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

20      Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-  
25      Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und N-Methylpiperidin.

30      Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordi-

nation mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders  
5 spezifiziert, die folgende Bedeutung:

Alkyl per se und "Alk" und "Alkyl" in Alkoxy, Alkylamino, Alkylcarbonyl und Alkoxy-  
carbonyl stehen für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit in der Regel  
1 bis 6 („C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl“), vorzugsweise 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlen-  
10 stoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

Alkoxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Iso-  
propoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

15 Alkylcarbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Acetyl und Propanoyl.

Alkylamino steht für einen Alkylaminorest mit einem oder zwei (unabhängig vonein-  
ander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylamino,  
20 Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, tert.-Butylamino, n-Pentylamino, n-Hexylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino, *N*-t-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylamino und *N*-n-Hexyl-*N*-methylamino. C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino steht  
beispielsweise für einen Monoalkylaminorest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für  
25 einen Dialkylaminorest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent.

Alkoxycarbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxycarbonyl, Ethoxy-  
carbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl, n-  
Pentoxycarbonyl und n-Hexoxycarbonyl.

30

Aryl steht für einen mono- bis tricyclischen aromatischen, carbocyclischen Rest mit in der Regel 6 bis 14 Kohlenstoffatomen; beispielhaft und vorzugsweise für Phenyl, Naphthyl und Phenanthrenyl.

5 Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod.

Ein Symbol \* an einem Kohlenstoffatom bedeutet, dass die Verbindung hinsichtlich der Konfiguration an diesem Kohlenstoffatom in enantiomerenreiner Form vorliegt, worunter im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Enantiomerenüberschuss  
10 (enantiomeric excess) von mehr als 90 % verstanden wird (> 90 %ee).

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind Verbindungen der Formel (I),

15 in welcher

$R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  unabhängig voneinander für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Carboxyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Halogen, Cyano, Hydroxy oder Nitro stehen,

20

$R^4$  und  $R^5$  unabhängig voneinander für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Cyano, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl stehen,

$R^6$  für Alkyl, Cyano, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl steht,

25

$R^7$  und  $R^8$  unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Alkyl oder Alkoxy stehen und

30

$R^9$  für Aryl steht, worin Aryl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Alkyl, Alkoxy, Carboxyl, Alkylcarbonyl, Alkoxy-

carbonyl, Trifluormethyl, Halogen, Carbamoyl, Cyano, Hydroxy, Amino, Alkylamino und Nitro,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

5

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

10

$R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Hydroxy, Aminocarbonyl oder Nitro stehen,

$R^4$  und  $R^5$  unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Alkyl oder Alkoxy stehen,

15

$R^6$  für Trifluormethyl, iso-Propyl oder tert.-Butyl steht,

$R^7$  und  $R^8$  unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen,  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxy stehen und

20

$R^9$  für Phenyl oder 1,3-Benzodioxol-5-yl steht, worin Phenyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Carboxyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylcarbonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy carbonyl, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Hydroxy, Amino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino und Nitro,

25

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

30

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

5  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Hydroxy, Aminocarbonyl oder Nitro stehen,

$R^4$  und  $R^5$  unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Alkyl oder Alkoxy stehen,

10  $R^6$  für Trifluormethyl, iso-Propyl oder tert.-Butyl steht,

$R^7$  und  $R^8$  unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen,  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxy stehen und

15  $R^9$  für Phenyl steht, worin Phenyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Carboxyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylcarbonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Hydroxy, Amino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino und Nitro,

20 und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der Formel (I),

25 in welcher

$R^1$  und  $R^2$  für Wasserstoff stehen,

30  $R^3$  für Fluor steht,

$R^4$  und  $R^5$  unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor oder Alkoxy stehen,



R<sup>6</sup> für Trifluormethyl steht,

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> für Wasserstoff stehen und

5

R<sup>9</sup> für Phenyl steht, worin Phenyl substituiert sein kann mit 1 oder 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Methyl, Methoxy, Fluor und Chlor,

10 und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> für Wasserstoff stehen.

15 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R<sup>3</sup> an das Kohlenstoffatom in Position 6 oder in Position 8 des Chinazolin-Gerüsts gebunden ist.

20 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R<sup>3</sup> an das Kohlenstoffatom in Position 8 des Chinazolin-Gerüsts gebunden ist.

25 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R<sup>3</sup> für Fluor steht, insbesondere für ein an das Kohlenstoffatom in Position 8 des Chinazolin-Gerüsts gebundenes Fluor.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> für Wasserstoff stehen.

30 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R<sup>4</sup> für Wasserstoff und R<sup>5</sup> für Fluor oder Alkoxy stehen.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher  $R^6$  für Trifluormethyl steht.

- 5 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher  $R^6$  für iso-Propyl oder tert.-Butyl steht.

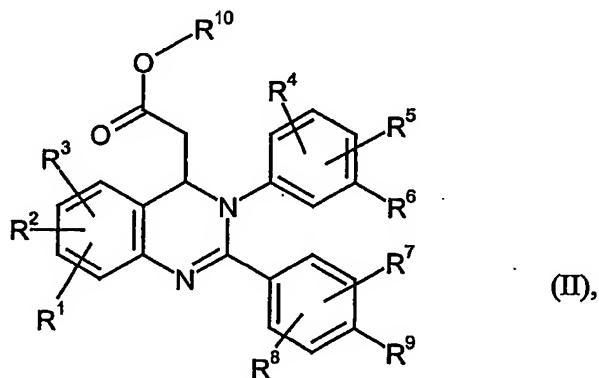
Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher  $R^7$  und  $R^8$  für Wasserstoff stehen.

10

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher  $R^9$  für Phenyl steht, worin Phenyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Methoxy, Fluor und Chlor.

15

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), wobei Verbindungen der Formel



20 in welcher

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$  und  $R^9$  die oben angegebene Bedeutung haben, und

$R^{10}$  für Alkyl, bevorzugt Methyl oder Ethyl, steht,

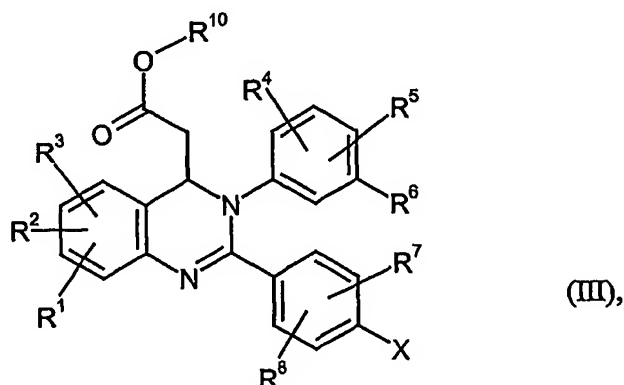
mit Basen umgesetzt werden.

Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in  
5 einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel  
bei Normaldruck.

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium-, Lithium- oder  
Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder  
10 Kaliumcarbonat, gegebenenfalls in wässriger Lösung, bevorzugt ist Natriumhydroxid  
in Wasser.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Ether wie  
1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylen-  
15 glykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-  
Butanol oder tert.-Butanol, oder Gemischen von Lösungsmitteln, bevorzugt ist  
Dioxan oder Tetrahydrofuran.

Die Verbindungen der Formel (II) sind bekannt oder können hergestellt werden,  
20 indem Verbindungen der Formel



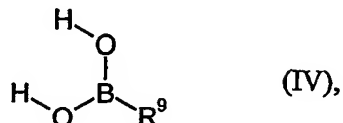
in welcher

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> und R<sup>10</sup> die oben angegebene Bedeutung haben und

X für Halogen, bevorzugt Brom oder Chlor, steht,

mit Verbindungen der Formel

5



in welcher

R<sup>9</sup> die oben angegebene Bedeutung hat,

10

unter Suzuki-Kupplungsbedingungen umgesetzt werden.

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart eines Katalysators, gegebenenfalls in Gegenwart eines Zusatzreagenzes, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 130°C bei Normaldruck.

15

Katalysatoren sind beispielsweise für Suzuki-Reaktionsbedingungen übliche Palladium-Katalysatoren, bevorzugt sind Katalysatoren wie z.B. Dichlorbis(triphenylphosphin)-palladium, Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), Palladium(II)-acetat, Palladium(II)acetat/Tris(cyclohexyl)phosphin oder Bis-(diphenylphosphanferrocenyl)-palladium-(II)-chlorid.

20

Zusatzreagenzien sind beispielsweise Kaliumacetat, Cäsium-, Kalium- oder Natriumcarbonat, Kalium-tert.-butylat, Cäsiumfluorid oder Kaliumphosphat durchgeführt, bevorzugt sind Zusatzreagenzien wie z.B. Kaliumacetat und/oder wässrige Natriumcarbonatlösung.

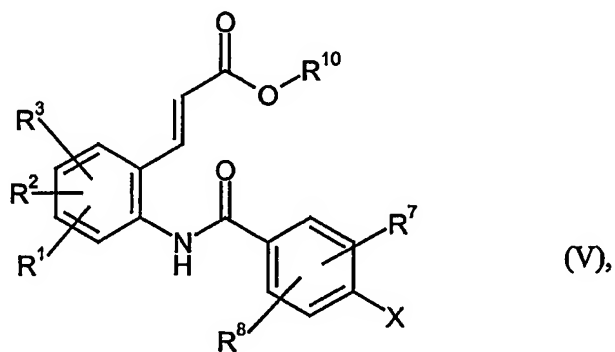
25

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol oder Toluol, oder

Carbonsäureamide wie Dimethylformamid oder Dimethylacetamid, Alkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid, oder N-Methylpyrrolidon, bevorzugt ist Dioxan.

Die Verbindungen der Formel (IV) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten  
5 Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Die Verbindungen der Formel (III) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel

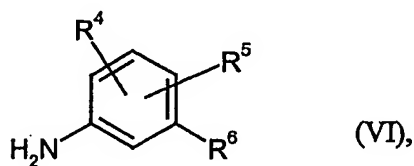


10 in welcher

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{10}$  und X die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel

15



in welcher

20  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  die oben angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart von Phosphoroxychlorid umgesetzt werden.

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 50°C bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck.

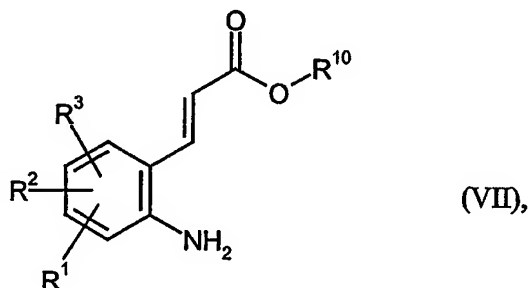
5

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, bevorzugt ist Toluol.

Alternativ können die Verbindungen der Formel (III) in einem zweistufigen  
10 Syntheseverfahren hergestellt werden. In der ersten Stufe werden die Verbindungen der Formel (V) mit Phosphoroxychlorid in einem inerten Lösungsmittel, bevorzugt ist Toluol, unter Rückfluss bei Normaldruck erhitzt. Das Lösungsmittel wird entfernt. In der zweiten Stufe werden die so erhaltenen Verbindungen mit Verbindungen der Formel (VI) in einem inerten Lösungsmittel, bevorzugt ist Toluol, ebenfalls unter  
15 Rückfluss bei Normaldruck umgesetzt.

Die Verbindungen der Formel (VI) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

20 Die Verbindungen der Formel (V) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel

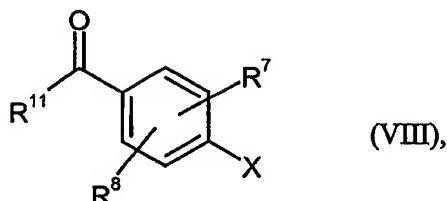


in welcher

25

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^{10}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel



5

in welcher

$R^7$ ,  $R^8$  und X die oben angegebene Bedeutung haben und

10

$R^{11}$  für Halogen, bevorzugt Chlor, Brom oder Iod, oder Hydroxy steht,

umgesetzt werden.

Im Falle, dass  $R^{11}$  für Hydroxy steht,

15

erfolgt die Umsetzung im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart von üblichen Kondensationsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 50°C bei Normaldruck.

20

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Carbonsäureamide wie Dimethylformamid oder Dimethylacetamid, Alkylnitrile wie Acetonitril, oder Heteroaromaten wie Pyridin, oder Ethylacetat, bevorzugt sind Tetrahydrofuran, 1,2-Dichlorethan oder Methylenchlorid.

25

Übliche Kondensationsmittel sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N','-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), N-Cyclohexylcarbodiimid-  
5 N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-  
10 phosphorylchlorid oder Benzotriazolyl-oxo-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HATU), oder 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), oder Benzotriazol-1-  
15 yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen.

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonat, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder  
20 Diisopropylethylamin.

Besonders bevorzugt ist die Kombination von N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) und Triethylamin in Dimethylformamid oder Carbonyldiimidazol in 1,2-Dichlorethan.  
25

Im Falle, dass R<sup>11</sup> für Halogen steht,

erfolgt die Umsetzung im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in  
30 Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 50°C bei Normaldruck.



Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan, Glykoldimethylether oder Diethylen-  
glykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder Carbonsäureamide wie Dimethylformamid oder Dimethylacetamid, Alkylnitrile wie Acetonitril, oder Heteroaromaten wie Pyridin, oder Ethylacetat, bevorzugt sind Tetrahydrofuran, Dioxan oder Methylenchlorid.

10

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder andere Basen wie Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt Diisopropylethylamin oder Triethylamin.

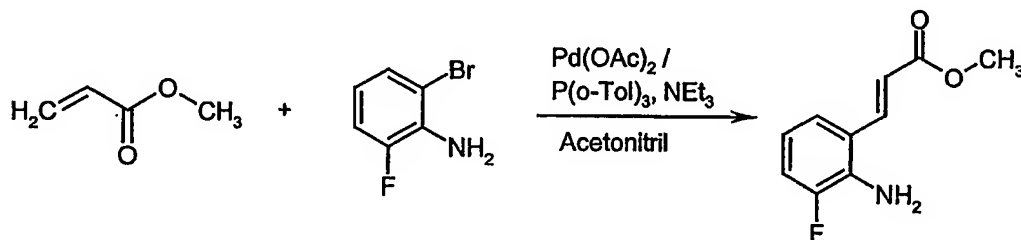
15

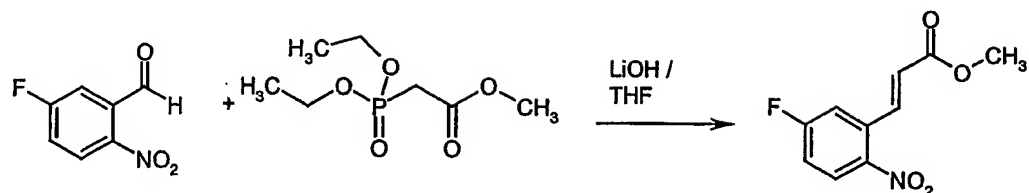
Die Verbindungen der Formel (VIII) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

20

Die Verbindungen der Formel (VII) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren, beispielsweise durch eine Heck-Reaktion oder eine Wittig-Horner-Reaktion nach folgenden Syntheschemata:

Heck-Reaktion:

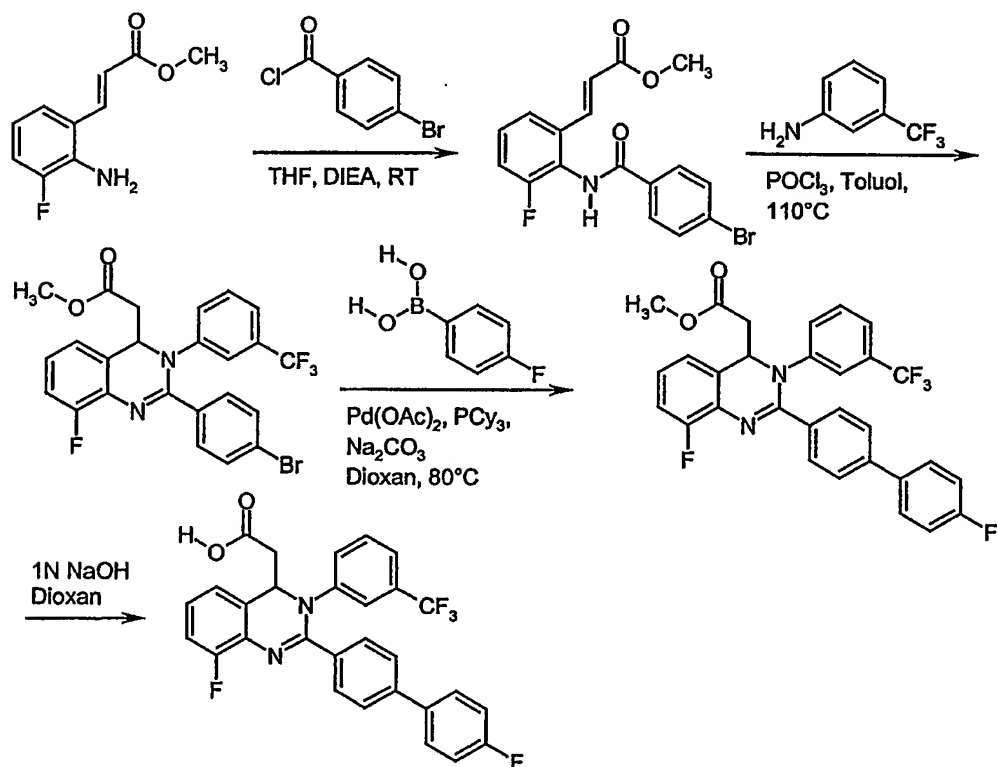


Wittig-Horner-Reaktion:

- 5 Die dafür benötigten Edukte sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch das folgende Syntheschema verdeutlicht werden.

10

Syntheschema:

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, überraschendes Wirkspektrum. Sie zeigen eine antivirale Wirkung gegenüber Vertretern der Gruppe der Herpes viridae (Herpesviren), vor allem gegenüber Cytomegaloviren (CMV), insbesondere gegenüber dem humanen Cytomegalovirus (HCMV). Sie sind somit geeignet zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, vor allem von Infektionen mit Viren, insbesondere den vorstehend genannten Viren, und den dadurch hervorgerufenen Infektionskrankheiten. Unter einer Virusinfektion wird nachfolgend sowohl eine Infektion mit einem Virus als auch eine durch eine Infektion mit einem Virus hervorgerufene Krankheit verstanden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können aufgrund ihrer besonderen Eigenschaften zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Krankheiten, insbesondere Virusinfektionen, geeignet sind, verwendet werden.

Als Indikationsgebiete können beispielsweise genannt werden:

- 1) Behandlung und Prophylaxe von HCMV-Infektionen bei AIDS-Patienten (Retinitis, Pneumonitis, gastrointestinale Infektionen).
- 2) Behandlung und Prophylaxe von Cytomegalovirus-Infektionen bei Knochenmark- und Organtransplantationspatienten, die an einer HCMV-Pneumonitis, -Enzephalitis, sowie an gastrointestinalen und systemischen HCMV-Infektionen oft lebensbedrohlich erkranken.
- 3) Behandlung und Prophylaxe von HCMV-Infektionen bei Neugeborenen und Kleinkindern.
- 4) Behandlung einer akuten HCMV-Infektion bei Schwangeren.

- 5) Behandlung der HCMV-Infektion bei immunsupprimierten Patienten bei Krebs und Krebs-Therapie.

5 Bevorzugt werden die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet, die zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Infektionen mit einem Vertreter der Gruppe der Herpes viridae, besonders einem Cytomegalovirus, insbesondere dem humanen Cytomegalovirus, geeignet sind.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein und bei Bedarf auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen, insbesondere antiviralen Wirkstoffen wie beispielsweise Gancyclovir oder Acyclovir, zur Behandlung und/oder Prävention von Virusinfektionen, insbesondere von HCMV-Infektionen, eingesetzt werden.

15 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

25 Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

30 Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell und/oder modifiziert die erfindungsgemäßen Verbindungen abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nicht-

überzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatinekapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen, -sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wäßrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme, Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Laktose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische

Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und / oder Geruchskorrigentien.

5 Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,01 bis 25 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

10 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge aus-  
15 zukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

20 Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozent; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

**A. Beispiele****Verwendete Abkürzungen:**

CD <sub>3</sub> CN	Deuteroacetonitril
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DCM	Dichlormethan
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin (Hünig Base)
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
d. Th.	der Theorie
EE	Ethylacetat (Essigsäureethylester)
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Fp.	Schmelzpunkt
ges.	gesättigt
h	Stunde
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
LDA	Lithium-Diisopropylamid
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
proz.	prozentig
RP-HPLC	Reverse Phase HPLC
RT	Raumtemperatur
R <sub>t</sub>	Retentionszeit (bei HPLC)
THF	Tetrahydrofuran

**Allgemeine Methoden LC-MS und HPLC:**

**Methode 1 (HPLC):** Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent A: 5 ml HClO<sub>4</sub>/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2 % B, 0.5 min 2 % B, 4.5 min 90 % B, 6.5 min 90 % B; Fluss: 0.75 ml/min; Temp.: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

**Methode 2 (HPLC, Enantiomerentrennung):** Chiraler Kieselgelselektor KBD 6136 (10 µm, 350 x 30 mm) basierend auf dem Selektor Poly(N-methacryloyl-L-leucin-1-menthylamid); Temperatur: 24°C; Fluss: 50 ml/min; UV-Detektion: 254 nm; Probenaufgabe in Ethylacetat; Elutionsgemische aus iso-Hexan (A)/Ethylacetat (B), z. B.: Gradient: → 0 min 40 % B → 9.0 min 40 % B → 9.01 min 100 % B → 12.0 min 100 % B → 12.01 min 40 % B → 15 min 40 % B.

**Methode 3 (LCMS):** Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1l Wasser + 1 ml 50 %ige Ameisensäure, Eluent B: 1l Acetonitril + 1 ml 50 %ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100 % A → 0.2 min 100 % A → 2.9 min 30 % A → 3.1 min 10 % A → 4.5 min 10 % A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

**Methode 4 (HPLC, präparative Trennung):** Säule: CromSil C18, 250x30; Fluss: 50 ml/min; Laufzeit: 38 min; Detektion: 210 nm; Eluent A = Wasser, Eluent B = Acetonitril; Gradient: 10 %B (3 min) → 90 %B (31 min) → 90 % B (34 min) → 10 % B (34.01 min).

**Methode 5 (HPLC):** Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 1.0 µl; Eluent A: 5 ml HClO<sub>4</sub>/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2 % B, 0.5 min 2 % B, 4.5 min 90 % B, 9.0 min 90 % B; Fluss: 0.75 ml/min; Temp.: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.



**Methode 6 (HPLC, Enantiomerentrennung):** Chiraler Kieselgelselektor ZWE 840B (10µm; Säule 250 \* 20mm) basierend auf dem Selektor Poly(N-methacryloyl-L-leucin-(+)-3-aminomethylpinanylamid); Temperatur: 24°C; Fluss 25 ml/min; UV-Detektion: 280 nm; Probenaufgabe in iso-Hexan/Ethylacetat; Elutionsmittelgemisch aus iso-Hexan/Ethylacetat 7:3 (vol/vol).

**Methode 7 (LCMS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3.0 µm; Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure, Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 5%B → 2.0 min 40%B → 4.5 min 90%B → 5.5 min 90%B; Ofen: 45°C; Fluss: 0.0 min 0.75 ml/min → 4.5 min 0.75 ml/min → 5.5 min 1.25 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

**Methode 8: (LCMS):** Instrument: Micromass Quattro LCZ, mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 1 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 1 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A → 0.2 min 100%A → 2.9 min 30%A → 3.1 min 10%A → 4.5 min 10%A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

**Methode 9 (HPLC, Enantiomerentrennung):** Chiraler Kieselgelselektor KBD 8361 (10µm; Säule 250 \* 20mm) basierend auf dem Selektor Poly(N-methacryloyl-L-leucin-l-menthylamid); Temperatur: 24°C; Fluss 25 ml/min; UV-Detektion: 280 nm; Probenaufgabe in iso-Hexan/Ethylacetat; Elutionsmittelgemisch aus iso-Hexan/Ethylacetat 1:1 (vol/vol).

**Methode 10 (HPLC, Enantiomerentrennung):** Chiraler Kieselgelselektor KBD 6784 (10µm; Säule 250 \* 20mm) basierend auf dem Selektor Poly(N-methacryloyl-L-leucin-2,4-dimethylpentylamid); Temperatur: 24°C; Fluss 20 ml/min; UV-Detektion: 270 nm; Probenaufgabe in Methyl-tert.butylether; Elutionsmittel: Methyl-tert.-butylether.

### Ausgangsverbindungen

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift [A]: Synthese von substituierten 2-Aminozimtsäurederivaten mittels Heck-Kupplung aus 2-halogensubstituierten Anilinen

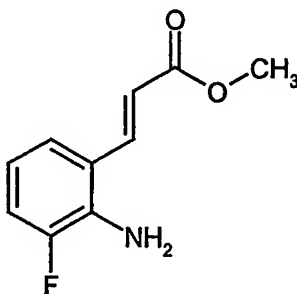
5

In einem Einhalskolben werden 1.0 Äquivalente eines Arylhalogenids mit 1.6 Acrylsäuremethylester, 2.0 Äquivalenten Triethylamin, 0.03 Äquivalenten Palladium(II)acetat und 0.03 Äquivalenten Tri-*o*-tolylphosphin in Acetonitril vorgelegt (ca. 1M-Lösung). Man lässt das Gemisch unter Rückfluss für 48 Stunden  
10 rühren. Nach beendeter Reaktion (Reaktionskontrolle mittels DC) wird das Lösemittel entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat = 8:2 v/v chromatographisch gereinigt.

15

#### Beispiel 1A

(2E)-3-[2-Amino-3-fluorphenyl]-propensäuremethylester



20

Ausgehend von 42.00 g (221.04 mmol) 2-Brom-6-fluoranilin werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [A] 29.66 g (68% d. Th.) Produkt erhalten.

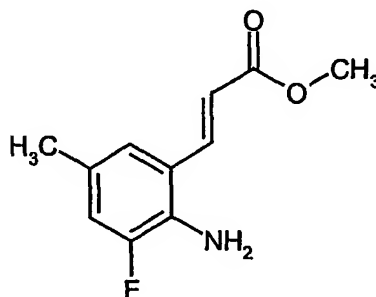
HPLC (Methode 1):  $R_t = 4.14$  min

MS (ESI-pos):  $m/z = 196$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

25

**Beispiel 2A**

(2E)-3-[2-Amino-3-fluor-5-methylphenyl]-propensäuremethylester



5

Ausgehend von 1.9 g (9.31 mmol) 2-Brom-4-methyl-6-fluoranilin werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [A] 502 mg (25% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1):  $R_t = 4.31$  min

10 MS (ESI-pos):  $m/z = 210$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

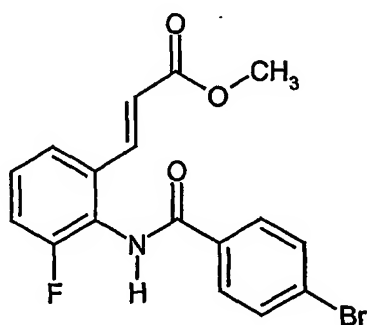
**Allgemeine Arbeitsvorschrift [B]: Acylierung der 2-Aminozimtsäureester mit Benzoylchloriden**

15 In 200 ml THF werden 25.6 mmol des 2-Aminozimtsäureesters sowie 25.6 mmol Hünig Base vorgelegt, bei Raumtemperatur wird das Säurechlorid zugegeben und die Mischung 16 h gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen. Dabei bildet sich ein Niederschlag, der mit Dichlormethan verrührt und abgesaugt wird. Danach werden

20 die Kristalle mit Wasser aufgeschlämmt, verrührt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

**Beispiel 3A**

(2E)-3-{2-[(4-Brombenzoyl)amino]-3-fluorphenyl}-2-propensäuremethylester



5

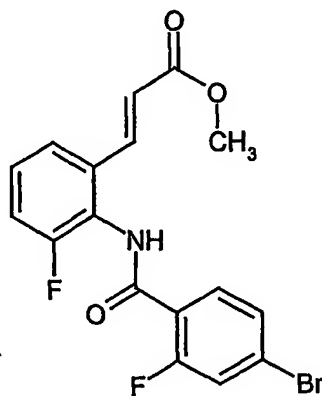
Ausgehend von 5.0 g (25.6 mmol) Aminozimtsäureester aus Beispiel 1A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [B] 7.77 g (79% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1):  $R_t = 4.48$  min

10

**Beispiel 4A**

(2E)-3-{2-[(4-Brom-2-fluorbenzoyl)amino]-3-fluorphenyl}-2-propensäure-methylester



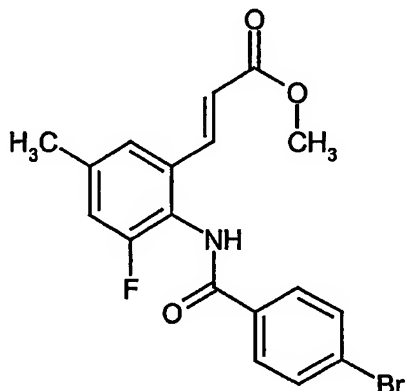
15

Ausgehend von 162 mg (0.83 mmol) Aminozimtsäureester aus Beispiel 1A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [B] 148 mg (45% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1):  $R_t = 4.64$  min

**Beispiel 5A**

- 5 (2E)-3-{2-[(4-Brombenzoyl)amino]-3-fluor-5-methylphenyl}-2-propensäure-methylester



- 10 Ausgehend von 536 mg (2.56 mmol) Aminozimtsäureester aus Beispiel 2A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [B] 700 mg (62% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1):  $R_t = 4.70$  min

MS (DCI):  $m/z = 409$  ( $M+NH_4$ )<sup>+</sup>

- 15 **Allgemeine Arbeitsvorschrift [C]: Cylisierung der 2-Aminoacylzimtsäureester mit Anilinen**

**Variante 1:**

- 20 In 300 ml Toluol werden bei Raumtemperatur 79.3 mmol des 2-Aminoacylzimtsäureesters sowie 475.9 mmol des Anilins sowie 238.0 mmol Phosphoroxychlorid vorgelegt. Die Suspension wird unter intensivem Rühren 24-72 h unter Rückfluss erhitzt (Badtemperatur 120-125°C). Der Umsatz wird mittels Dünnschichtchromatogramm oder HPLC verfolgt, alle 24 h werden neue Mengen an Anilin und Phosphoroxychlorid hinzugegeben. Anschließend wird das Lösungsmittel im

Vakuum entfernt und der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen. Das Produkt wird durch Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat-Gemischen gereinigt. Sollte das Produkt während der Reinigung auf dem Kieselgel auskristallisieren, wird es gegebenenfalls nach Waschen des Kieselgels mit reinem Ethylacetat mit reinem Methanol isoliert.

#### Variante 2:

Alternativ zur Variante 1 wird zunächst der 2-Aminoacylzimtsäureester 24h mit Phosphoroxychlorid in Toluol unter Rückfluss umgesetzt, der Ansatz eingengt, dann das Anilin zugegeben und die Reaktionsmischung erneut in Toluol 24h unter Rückfluss erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt wie unter Variante 1 beschrieben.

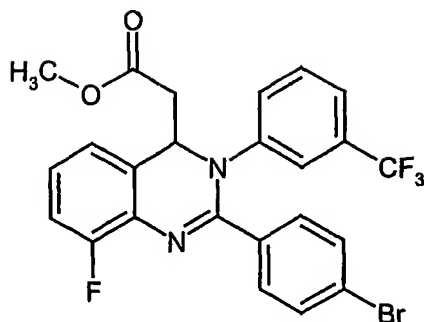
#### Variante 3:

Alternativ zu den Varianten 1 und 2 werden 1 Äquivalent 2-Acylaminozimtsäureester aus Beispiel 3A in Toluol suspendiert und mit 10 Äquivalenten Phosphorylchlorid versetzt. Nach Rühren über Nacht unter Rückfluss wird bis zur Trockene eingengt und der Rückstand in Toluol aufgenommen. Anschließend wird mit 3 Äquivalenten Anilin in der Siedehitze versetzt und erneut unter Rückfluss über Nacht gerührt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird in Dichlormethan gelöst und mit 1N Salzsäure und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Nach Trocknen und chromatographischer Reinigung wird die Zielverbindung erhalten.

#### Beispiel 6A

{2-(4-Bromphenyl)-8-fluor-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester

- 30 -

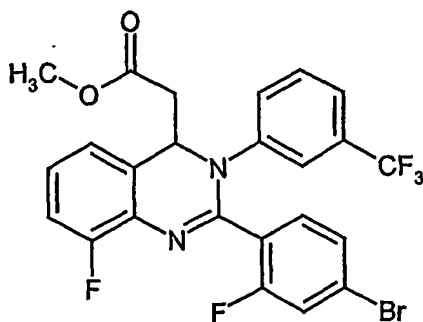


Ausgehend von 30.0 g (79.3 mmol) 2-Acylaminozimtsäureester aus Beispiel 3A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [C-Variante 1] und nach Eluieren des Produktes von der Kieselgelsäule mit Cyclohexan, Cyclohexan / Ethylacetat 20:1, Cyclohexan / Ethylacetat 20:1.5, Cyclohexan / Ethylacetat 2:1, Cyclohexan / Ethylacetat 1:1, Ethylacetat sowie Methanol 39.3 g Produkt erhalten, das noch verunreinigt ist. Daher wird die Reinigung mittels Chromatographie an Kieselgel wiederholt, und es werden 11.5 g (55% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1):  $R_t = 4.66$  min

#### Beispiel 7A

{2-(4-Brom-2-fluorphenyl)-8-fluor-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester

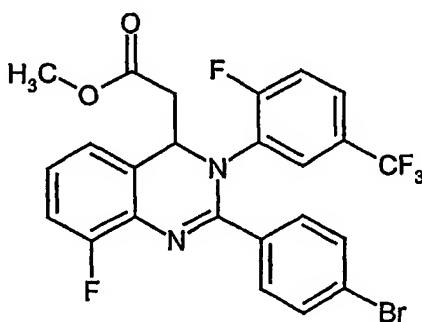


Ausgehend von 90 mg (0.23 mmol) 2-Acylaminozimtsäureester aus Beispiel 4A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [C-Variante 1] 35 mg (29% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1):  $R_t = 4.66$  min

**Beispiel 8A**

- 5     {2-(4-Bromphenyl)-8-fluor-3-[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



- 10     Ausgehend von 1.0 g (2.64 mmol) 2-Acylaminozimtsäureester aus Beispiel 3A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [C-Variante 1] 394 mg (28% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1):  $R_t = 4.71$  min

MS (ESI-pos):  $m/z = 539$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

15

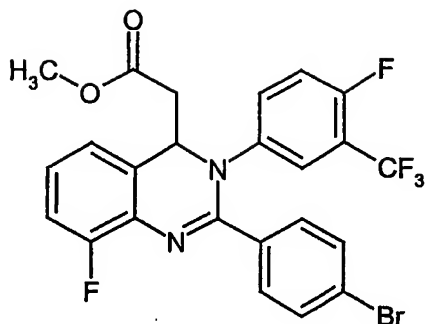
**Beispiel 9A**

{2-(4-Bromphenyl)-8-fluor-3-[4-fluor-3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester

20



- 32 -



Ausgehend von 500 mg (1.32 mmol) 2-Acylaminozimtsäureester aus Beispiel 3A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [C-Variante 1] 610 mg (68% d. Th.)

5 Produkt erhalten.

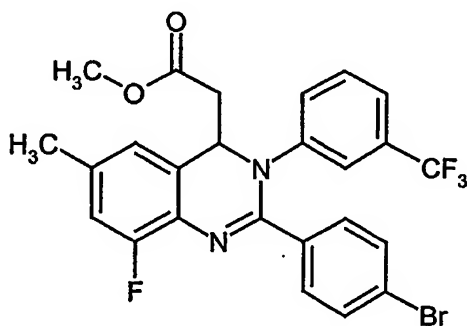
HPLC (Methode 1):  $R_t = 4.70$  min

MS (ESI-pos):  $m/z = 541$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

#### Beispiel 10A

10

{2-(4-Bromphenyl)-8-fluor-6-methyl-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



15

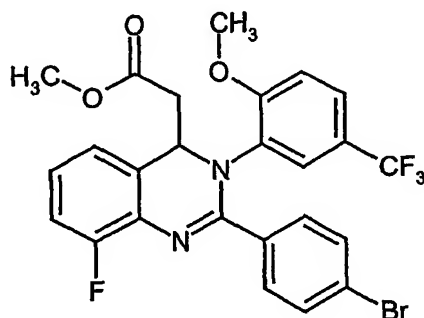
Ausgehend von 700 mg (1.79 mmol) 2-Acylaminozimtsäureester aus Beispiel 5A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [C-Variante 1] 1.23 g (quantitativ) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1):  $R_t = 4.70$  min

20 MS (ESI-pos):  $m/z = 535$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**Beispiel 11A**

5 {2-(4-Bromphenyl)-8-fluor-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-  
chinazolin-4-yl}essigsäuremethylester



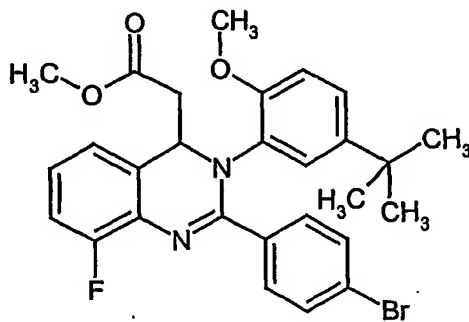
10 Ausgehend von 260 mg (0.47 mmol) 2-Acylaminozimtsäureester aus Beispiel 3A  
werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [C-Variante 3] 64 mg (23% d. Th.)  
Produkt erhalten.

HPLC (Methode 7):  $R_t = 2.97$  min

**Beispiel 12A**

15

{2-(4-Bromphenyl)-8-fluor-3-(5-tert-butyl-2-methoxyphenyl)-3,4-dihydro-  
chinazolin-4-yl}essigsäuremethylester



20

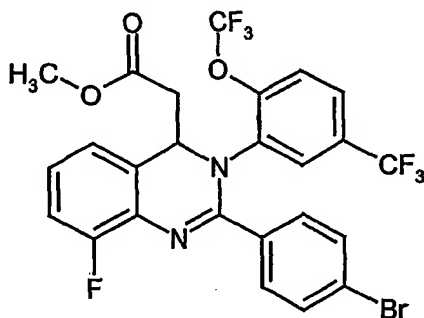
Ausgehend von 2500 mg (6.61 mmol) 2-Acylaminozimtsäureester aus Beispiel 5A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [C-Variante 2] 417 mg (12% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 5):  $R_t = 4.84$  min

5 MS (ESI-pos):  $m/z = 539$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

### Beispiel 13A

10 {2-(4-Bromphenyl)-8-fluor-3-[2-(trifluormethoxy)-5-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-chinazolin-4-yl}essigsäuremethylester



15 Ausgehend von 181 mg (0.46 mmol) 2-Acylaminozimtsäureester aus Beispiel 5A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [C-Variante 2] 150 mg (53% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 5):  $R_t = 5.02$  min

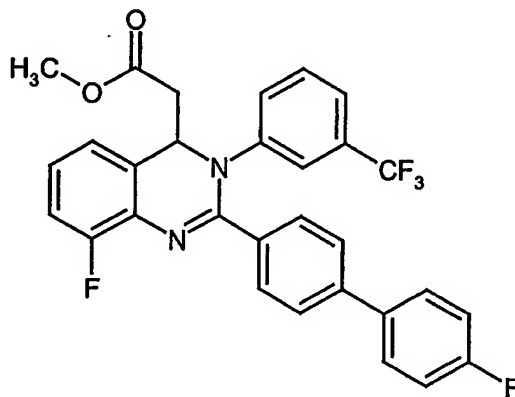
MS (ESI-pos):  $m/z = 621$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**Allgemeine Arbeitsvorschrift [D]: Synthese der Biphenyle mittels Suzuki-Kupplung**

1.25 mmol Bromid, 1.50 mmol Boronsäure, 0.09 mmol Palladium(II)acetat,  
5 0.15 mmol Tris-cyclohexylphosphin und 1.5 mol Natriumcarbonat werden in 18 ml  
eines Dioxan-Wasser-Gemisches (5:1 v/v) vorgelegt und das Gemisch unter  
intensivem Rühren 16 h bei 80°C erhitzt. Anschließend wird das Gemisch über eine  
Filterplatte filtriert, die Mutterlauge im Vakuum einrotiert und das Produkt mittels  
präparativer HPLC (Methode 4) oder durch Chromatographie an Kieselgel mit  
10 Cyclohexan/Ethylacetat – Gemischen gereinigt.

**Beispiel 14A**

{8-Fluor-2-(4'-fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-  
15 chinazolinyl}essigsäuremethylester



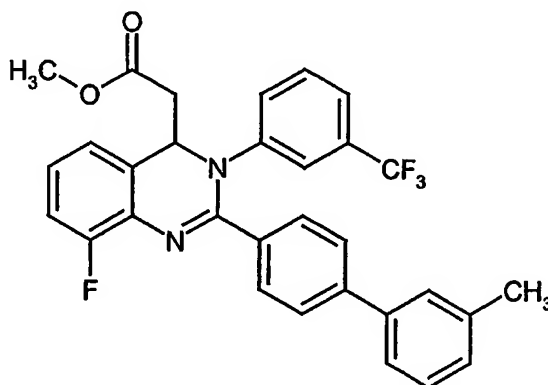
Ausgehend von 650 mg (1.25 mmol) des Bromids aus Beispiel 6A werden nach der  
20 allgemeinen Arbeitsvorschrift [D] und nach Reinigung mittels präparativer HPLC  
(Methode 4) 480 mg (72% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1):  $R_t = 4.87$  min

**Beispiel 15A**

{8-Fluor-2-(3'-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl} essigsäuremethylester

5



Ausgehend von 5.0 g (9.59 mmol) des Bromids aus Beispiel 6A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [D] und nach Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 9:1 (v/v) und Cyclohexan/Ethylacetat 8:1 (v/v) 1.89 g (37% d. Th.) Produkt erhalten.

10

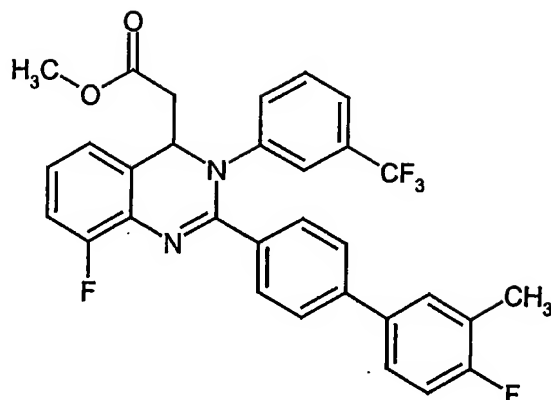
HPLC (Methode 1):  $R_t = 4.87$  min

**Beispiel 16A**

15

{8-Fluor-2-(4'-fluor-3'-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl} essigsäuremethylester

- 37 -

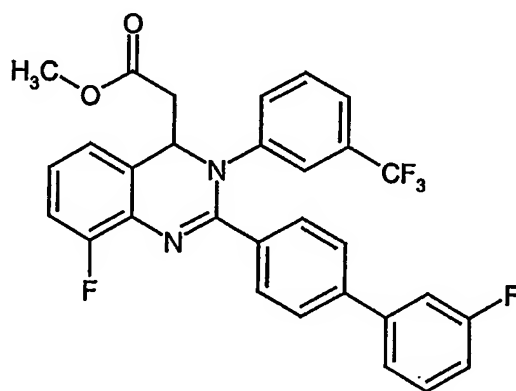


Ausgehend von 150 mg (0.29 mmol) des Bromids aus Beispiel 6A werden nach der  
allgemeinen Arbeitsvorschrift [D] und nach Reinigung mittels präparativer HPLC  
5 (Methode 4) 101 mg (64% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1):  $R_t = 4.94$  min

#### Beispiel 17A

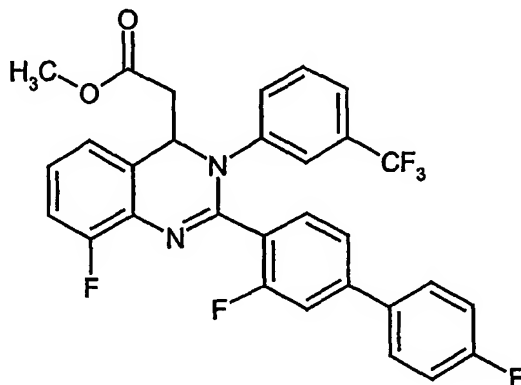
10 {8-Fluor-2-(3'-fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-  
chinazolinyl} essigsäuremethylester



15 Ausgehend von 150 mg (1.25 mmol) des Bromids aus Beispiel 6A werden nach der  
allgemeinen Arbeitsvorschrift [D] und nach Reinigung mittels präparativer HPLC  
(Methode 4) 118 mg (76% d. Th.) Produkt erhalten.

**Beispiel 18A**

5 {2-(3,4'-Difluor-1,1'-biphenyl-4-yl)-8-fluor-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



10 Ausgehend von 30 mg (0.06 mmol) des Bromids aus Beispiel 7A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [D] und nach Reinigung mittels präparativer HPLC (Methode 4) 17 mg (55% d. Th.) Produkt erhalten.

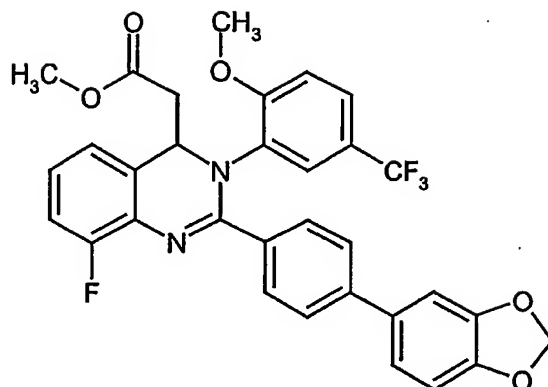
HPLC (Methode 1):  $R_t = 4.83$  min

**Beispiel 19A**

15

{2-[4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)phenyl]-8-fluor-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester

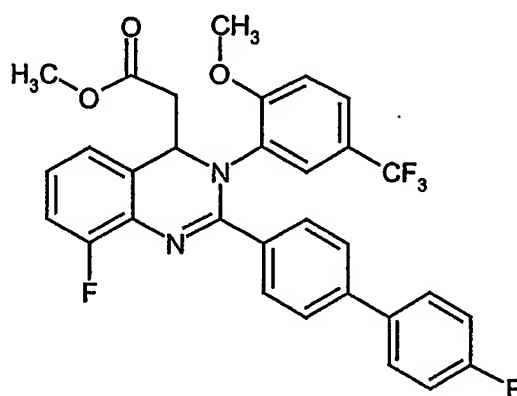
- 39 -



- 5 Ausgehend von 56 mg (0.09 mmol) des Bromids aus Beispiel 11A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [D] und nach Reinigung mittels präparativer HPLC (Methode 4) 52 mg (92% d. Th.) Produkt erhalten.  
HPLC (Methode 7):  $R_t = 2.70$  min

### Beispiel 20A

- 10 {2-[4-(4-Fluorphenyl)phenyl]-8-fluor-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



- 15 Ausgehend von 500 mg (0.91 mmol) des Bromids aus Beispiel 11A werden analog der allgemeinen Vorschrift [D] durch Umsetzung mit 152.27 mg (1.09 mmol) 4-Fluorphenylboronsäure, 31.83 mg (0.05 mmol) Bis(triphenylphosphin)-palladium-



- 40 -

(II)chlorid und 115.34 mg (1.09 mmol) Natriumcarbonat in 10 ml 1,2-Dimethoxyethan und 0.5 ml Wasser 370.7 mg (72% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

HPLC (Methode 1):  $R_t = 4.8$  min

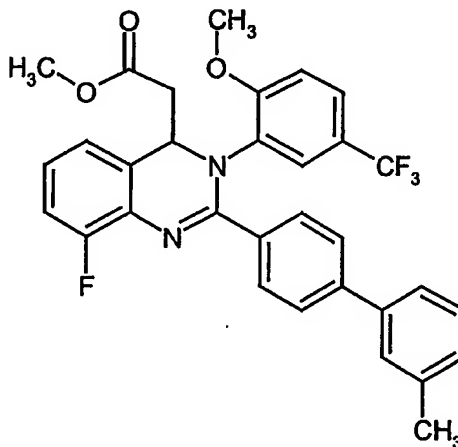
MS (ESIpos):  $m/z = 567$  (M+H)<sup>+</sup>

5

### Beispiel 21A

{2-[4-(3-Methylphenyl)phenyl]-8-fluor-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester

10



Ausgehend von 1.00 g (1.81 mmol) des Bromids aus Beispiel 11A werden analog der allgemeinen Vorschrift [D] durch Umsetzung mit 0.30 g (2.18 mmol) 3-Methylphenylboronsäure, 0.06 g (0.09 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid und 0.23 g (2.18 mmol) Natriumcarbonat in 20 ml 1,2-Dimethoxyethan und 1 ml Wasser 450.5 mg (44% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

15

HPLC (Methode 1):  $R_t = 4.9$  min

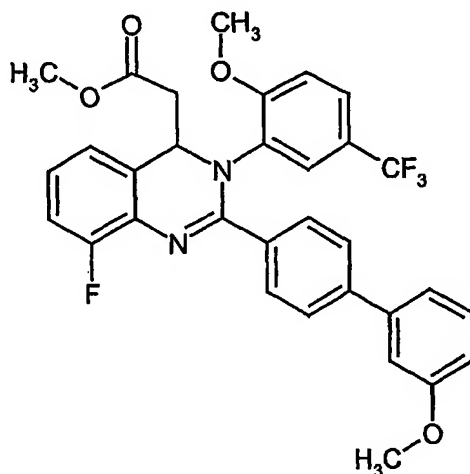
MS (ESIpos):  $m/z = 563$  (M+H)<sup>+</sup>

20

**Beispiel 22A**

{2-[4-(3-Methoxyphenyl)phenyl]-8-fluor-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)phenyl]-  
3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester

5



Ausgehend von 1.00 g (1.81 mmol) des Bromids aus Beispiel 11A werden nach der  
allgemeinen Vorschrift [D] durch Umsetzung mit 0.33 g (2.18 mmol) 3-Methoxy-  
10 phenylboronsäure, 0.06 g (0.09 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid  
und 0.23 g (2.18 mmol) Natriumcarbonat in 20 ml 1,2-Dimethoxyethan und 1 ml  
Wasser 466 mg (44% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

HPLC (Methode 1):  $R_t = 4.7$  min

MS (ESIpos):  $m/z = 579$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

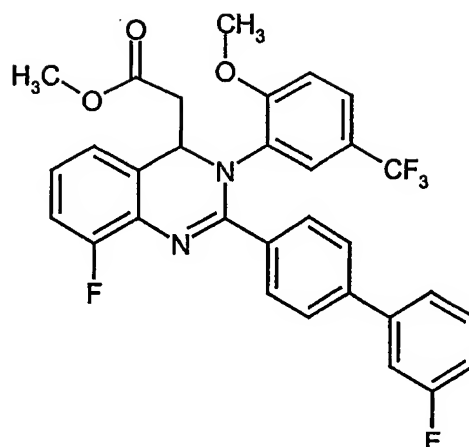
15

**Beispiel 23A**

{2-[4-(3-Fluorphenyl)phenyl]-8-fluor-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)-phenyl]-3,4-  
dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester

20

- 42 -



5 Ausgehend von 100 mg (0.18 mmol) des Bromids aus Beispiel 11A werden nach der allgemeinen Vorschrift [D] durch Umsetzung mit 30.5 mg (0.22 mmol) 3-Fluorphenylboronsäure, 6.37 mg (0.01 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid und 23.07 mg (0.22 mmol) Natriumcarbonat in 10 ml 1,2-Dimethoxyethan und 0.1 ml Wasser 22.6 mg (22% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

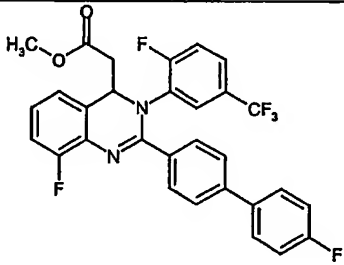
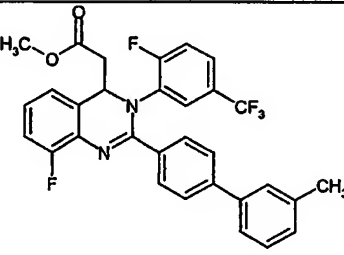
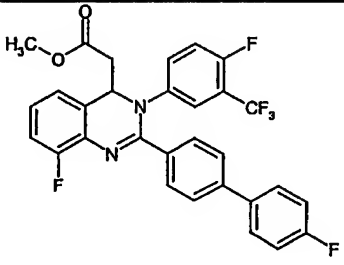
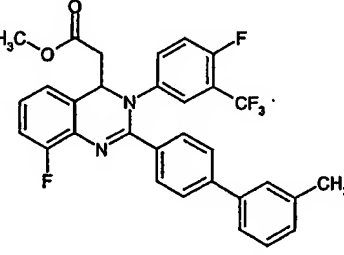
HPLC (Methode 5):  $R_t = 4.9$  min

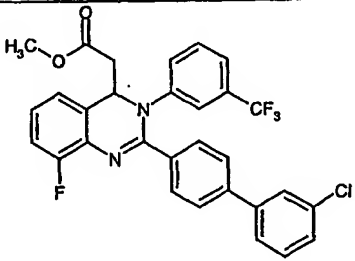
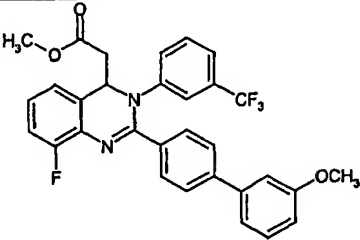
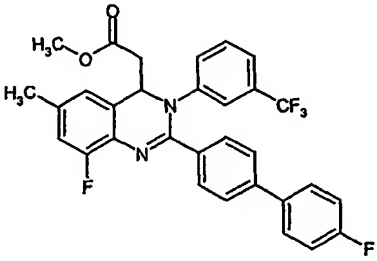
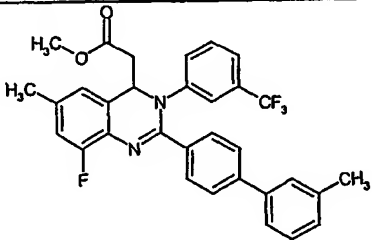
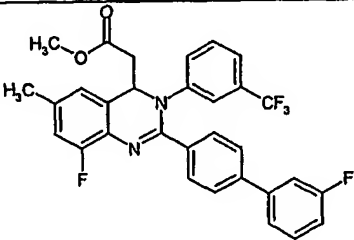
MS (ESIpos):  $m/z = 567$  (M+H)<sup>+</sup>

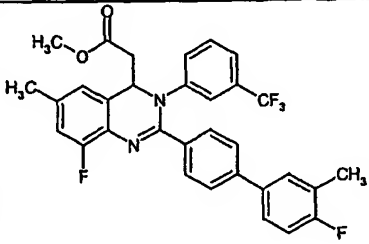
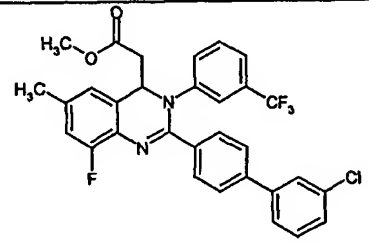
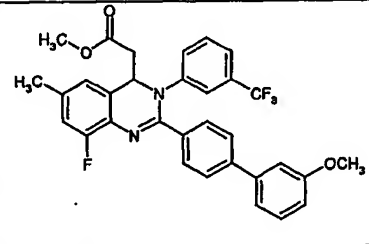
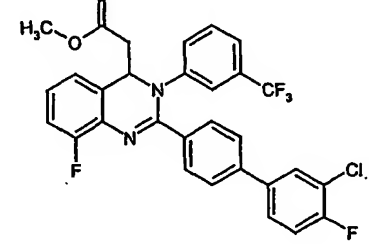
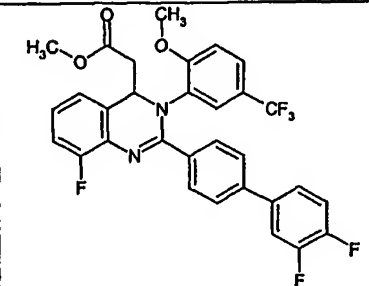
10

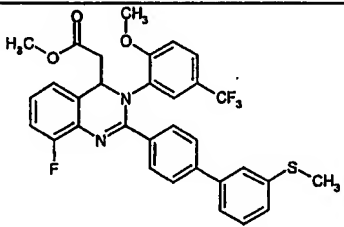
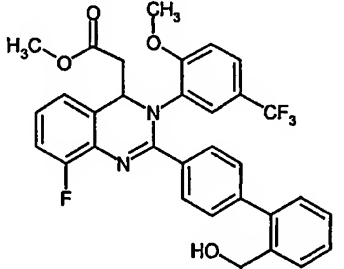
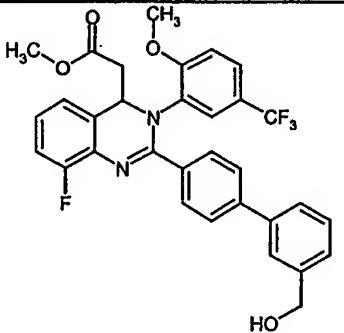
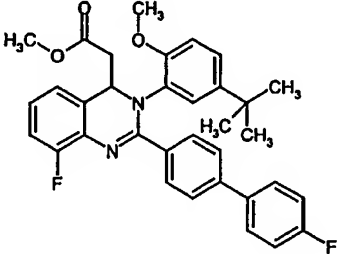
Die Beispiele 24A bis 44A der Tabelle 1 werden analog der allgemeinen Vorschrift [D] hergestellt.

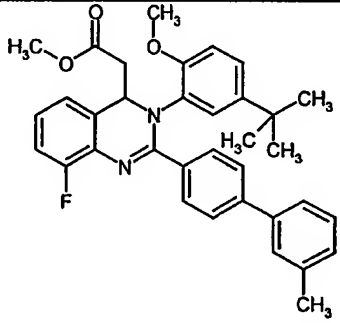
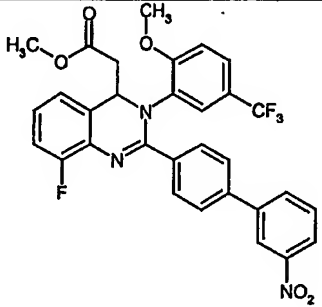
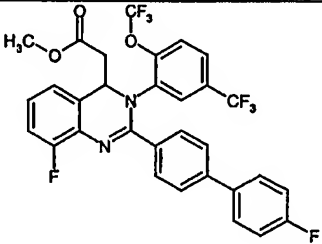
**Tabelle 1**

Beispiel	Struktur	Molekular- gewicht	HPLC R <sub>t</sub> [min]	HPLC/LC MS- Methode	m/z (M+H) +
24A		554.5	4.81	1	555
25A		550.5	4.92	1	551
26A		554.5	4.30	3	555
27A		550.5	5.00	1	551

Beispiel	Struktur	Molekular- gewicht	HPLC $R_t$ [min]	HPLC/LC MS- Methode	m/z (M+H) +
28A		552.9	4.90	1	553
29A		548.5	4.75	1	549
30A		550.5	4.91	1	551
31A		546.5	5.03	1	547
32A		550.5	4.91	1	550

Beispiel	Struktur	Molekular- gewicht	HPLC R <sub>t</sub> [min]	HPLC/LC MS- Methode	m/z (M+H) +
33A		564.5	5.04	1	565
34A		567	5.11	1	567
35A		562.5	4.89	1	563
36A		570.9	5.03	1	571
37A		584.5	4.80	1	585

Beispiel	Struktur	Molekular- gewicht	HPLC R <sub>t</sub> [min]	HPLC/LC MS- Methode	m/z (M+H) +
38A		594.6	3.99	7	595
39A		578.5	4.55	5	579
40A		578.5	3.93	8	579
41A		554.6	5.09	5	555

Beispiel	Struktur	Molekular- gewicht	HPLC R <sub>t</sub> [min]	HPLC/LC MS- Methode	m/z (M+H) +
42A		550.6	5.22	5	551
43A		593.5	2.97	8	594
44A		620.5	5.02	5	621



### Ausführungsbeispiele

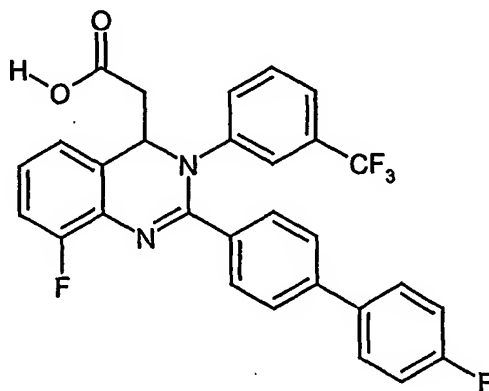
#### Allgemeine Arbeitsvorschrift [E]: Esterverseifung der Chinazolylessigsäurester

- 5 Es werden 1.0 Äquivalente des Chinazolylessigsäuresters in Dioxan gelöst und 5.0 Äquivalente 1N Natronlauge hinzugefügt. Man lässt für 2 Stunden bei 50°C rühren und nach beendeter Reaktion (Reaktionskontrolle mittels analytischer HPLC) wird der Ansatz eingeeengt. Der Rückstand wird dann in Wasser aufgenommen und mit 1N Salzsäure auf pH = 5 gestellt. Man filtriert den entstehenden Niederschlag ab, 10 wäscht ihn mit wenig Wasser und Diethylether und trocknet ihn im Hochvakuum bei Raumtemperatur. Alternativ kann der Niederschlag über eine Extraktkartusche filtriert, mit Ethylacetat nachgewaschen und das Filtrat eingeeengt werden. Falls die Reinheit des Produktes nicht hoch genug ist, wird es über präparative HPLC an RP-Phase gereinigt (Methode 4).

15

#### Beispiel 1

{8-Fluor-2-(4'-fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



20

Ausgehend von 1.13 g (2.1 mmol) Methylester aus Beispiel 14A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [E] 1.10 g (97% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1):  $R_t$  = 4.64 min

- 49 -

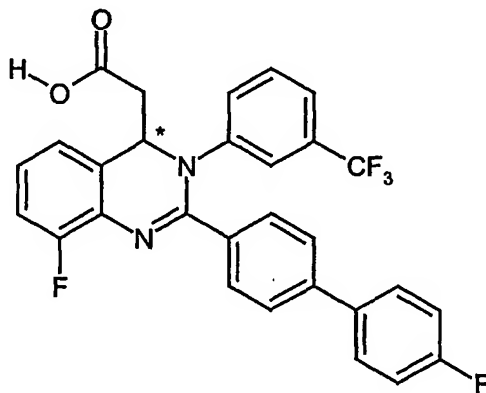
MS (ESIpos):  $m/z = 523.4 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.83 (d, 2H); 7.68-7.57 (m, 5H); 7.33 (d, 2H); 7.28-7.19 (m, 5H); 7.05-7.01 (m, 1H); 5.55-5.47 (m, 1H); 2.87 (dd, 1H); 2.66 (dd, 1H).

5

### Beispiel 2

{8-Fluor-2-(4'-fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



10

Durch Trennung von 359 mg des Racemats aus Beispiel 1 nach Methode 2 werden 118 mg (66% d. Th.) Produkt erhalten.

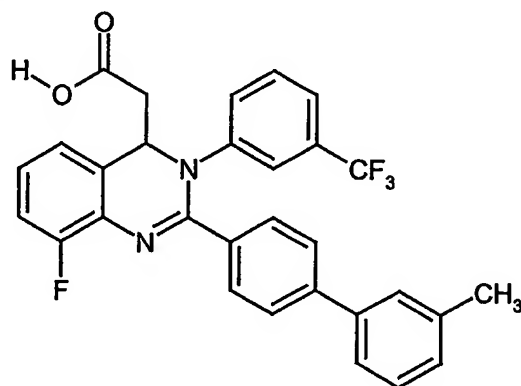
HPLC (Methode 1):  $R_t = 4.62$  min

15 MS (ESIpos):  $m/z = 522.9 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.84 (d, 2H); 7.82 (d, 2H); 7.65-7.57 (m, 5H); 7.33-7.31 (m, 2H); 7.23-7.13 (m, 5H); 7.02 (d, 1H); 5.50 (t, 1H); 2.86 (dd, 1H); 2.67 (dd, 1H).

**Beispiel 3**

{8-Fluor-2-(3'-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



5

Ausgehend von 1.13 g (2.1 mmol) Methylester aus Beispiel 15A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [E] 1.10 g (97% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1):  $R_t = 4.74$  min

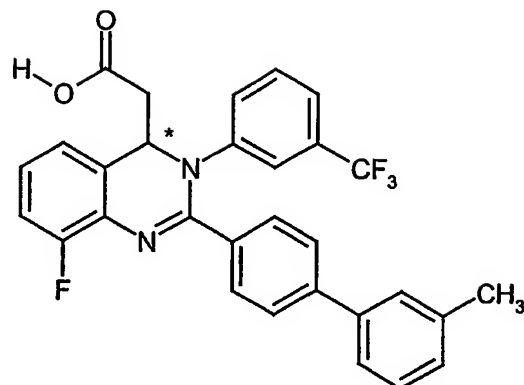
10 MS (ESIpos):  $m/z = 519$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>CN):  $\delta$  [ppm] = 7.83 (s, 2H); 7.59 (s, 1H); 7.49 (d, 2H); 7.35-7.24 (m, 6H); 7.18-7.09 (m, 3H); 7.00 (d, 1H); 5.51 (t, 1H); 2.81-2.75 (m, 1H); 2.60-2.55 (m, 1H); Signal für CH<sub>3</sub>-Gruppe unter Lösungsmittelsignal.

15 **Beispiel 4**

{8-Fluor-2-(3'-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure

- 51 -



Durch Trennung von 2.48 g des Racemats aus Beispiel 3 nach Methode 2 und  
 erneuter Reinigung mittels präparativer HPLC (Methode 4) werden 449 mg (36 %  
 5 d. Th.) Produkt erhalten.

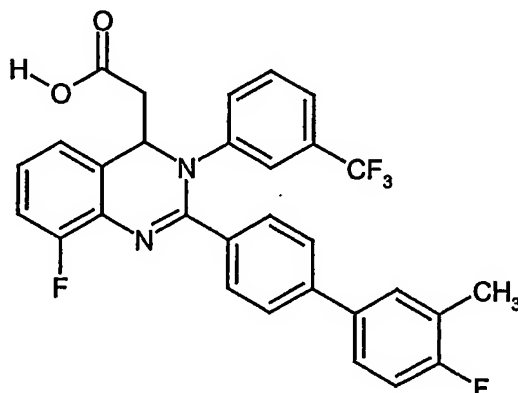
HPLC (Methode 1):  $R_f = 4.72$  min

MS (ESIpos):  $m/z = 518.8$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>CN):  $\delta$  [ppm] = 7.83 (d, 2H); 7.61-7.59 (m, 3H); 7.45 (s,  
 1H); 7.41 (d, 1H); 7.35-7.31 (m, 3H); 7.24-7.14 (m, 4H); 7.02 (d, 1H); 5.50 (dd, 1H);  
 10 2.86 (dd, 1H); 2.67 (dd, 1H); 2.38 (s 3H).

### Beispiel 5

{8-Fluor-2-(4'-fluor-3'-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-  
 15 dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



Ausgehend von 80 mg (0.15 mmol) Methylester aus Beispiel 16A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [E] 36 mg (46% d. Th.) Produkt erhalten.

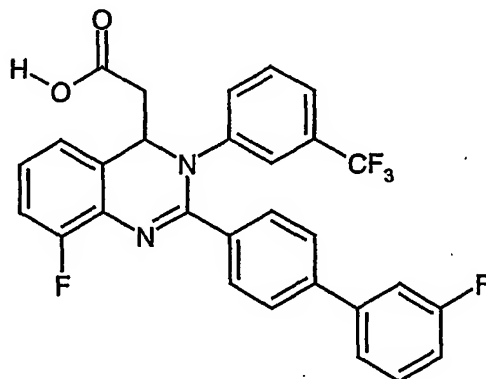
HPLC (Methode 1):  $R_t$  = 4.75 min

5 MS (ESIpos):  $m/z$  = 537 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>CN):  $\delta$  [ppm] = 7.84-7.79 (m, 2H); 7.59-7.41 (m, 5H); 7.33-7.31 (m, 2H); 7.25-7.01 (m, 5H); 5.52-5.47 (m, 1H); 2.86 (dd, 1H); 2.68 (dd, 1H); 2.30 (s, 3H).

10 **Beispiel 6**

{8-Fluor-2-(3'-fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



15

Ausgehend von 80 mg (0.15 mmol) Methylester aus Beispiel 17A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [E] 75 mg (95% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1):  $R_t$  = 4.61 min

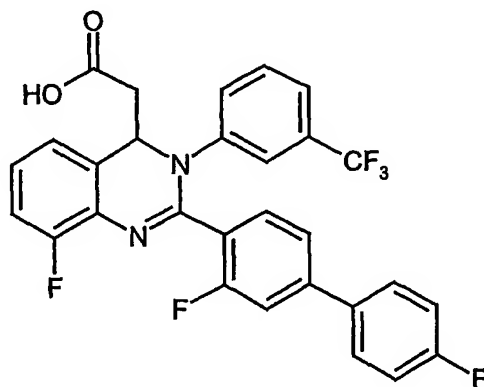
MS (ESIpos):  $m/z$  = 523 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

20 <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>CN):  $\delta$  [ppm] = 7.87-7.83 (m, 2H); 7.64-7.59 (m, 3H); 7.48-7.29 (m, 5H); 7.25-7.09 (m, 4H); 7.04-7.01 (m, 1H); 5.52-5.47 (m, 1H); 2.86 (dd, 1H); 2.68 (dd, 1H).

**Beispiel 7**

{2-(3,4'-Difluor-1,1'-biphenyl-4-yl)-8-fluor-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure

5



Ausgehend von 15 mg (0.03 mmol) Methylester aus Beispiel 18A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [E] 14 mg (96% d. Th.) Produkt erhalten.

10

HPLC (Methode 1):  $R_t = 4.65$  min

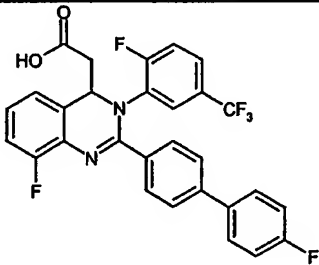
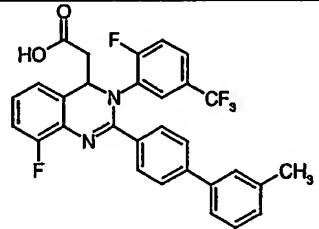
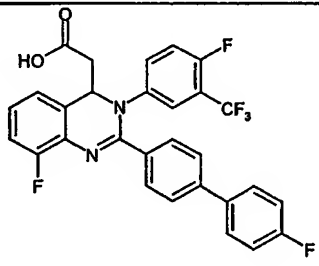
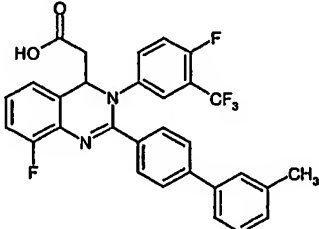
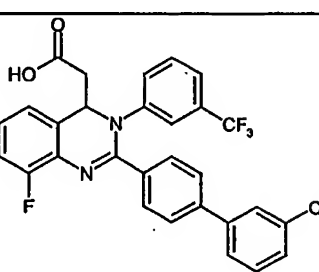
MS (ESIpos):  $m/z = 541$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

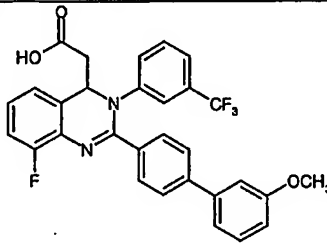
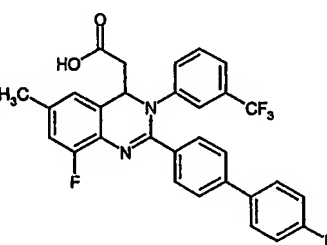
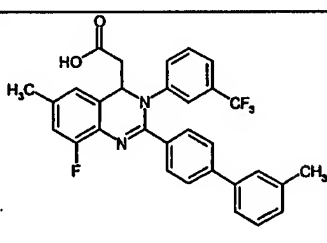
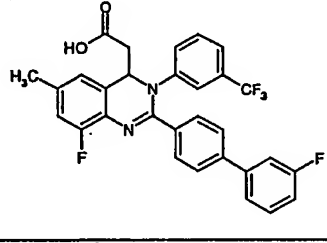
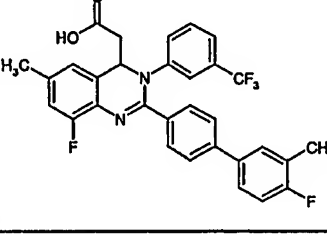
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>CN):  $\delta$  [ppm] = 2.77 (dd, 1H); 3.02 (dd, 1H); 5.51 (t, 1H); 7.02 (d, 1H); 7.10-7.25 (m, 5H); 7.37 (s, 3H), 7.47-7.55 (m, 2H); 7.57-7.67 (m, 2H); 7.86 (dd, 1H).

15

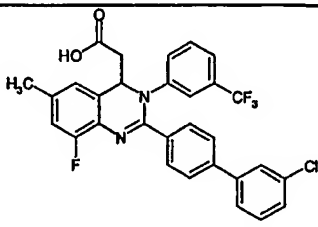
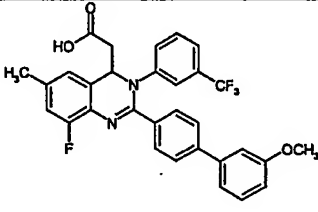
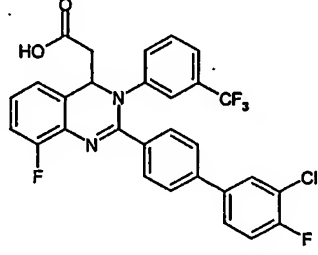
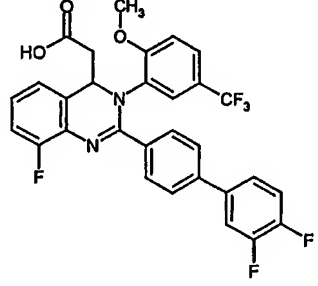
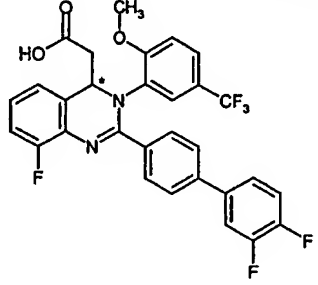
Die Beispiele 8 bis 29 der Tabelle 2 werden analog der allgemeinen Vorschrift [E] hergestellt.

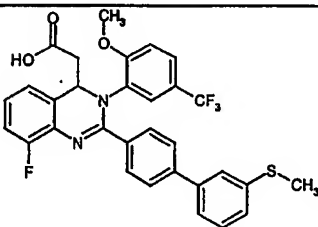
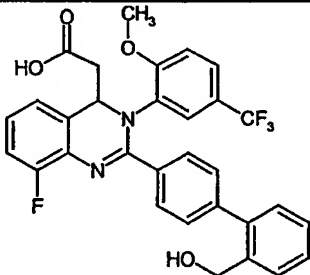
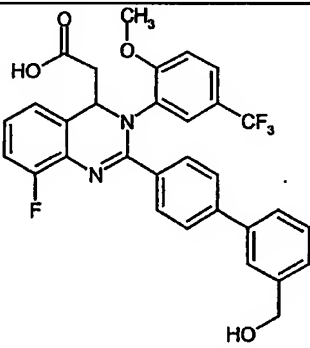
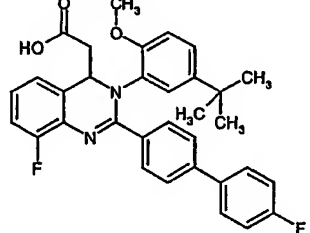
**Tabelle 2**

Beispiel	Struktur	Molekular- gewicht	HPLC R <sub>t</sub> [min]	HPLC/LCMS- Methode	m/z (M+H) +
8		540.5	4.0	3	541
9		536.5	4.1	3	537
10		540.5	4.0	3	541
11		536.5	4.1	3	537
12		538.9	4.81	1	539

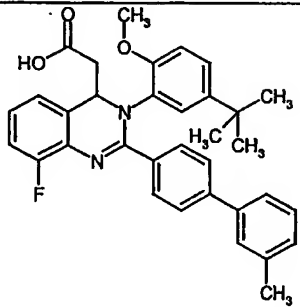
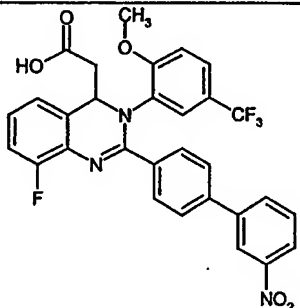
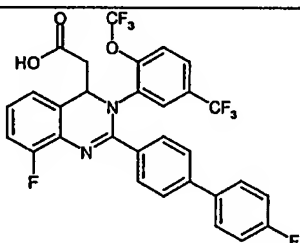
Beispiel	Struktur	Molekulargewicht	HPLC $R_t$ [min]	HPLC/LCMS-Methode	m/z (M+H) +
13		534.5	4.66	1	535
14		536.5	4.61	1	537
15		532.5	4.71	1	533
16		536.5	4.61	1	537
17		550.5	4.73	1	551



Beispiel	Struktur	Molekular- gewicht	HPLC R <sub>t</sub> [min]	HPLC/LCMS- Methode	m/z (M+H) +
18		553.0	4.72	1	553
19		548.5	4.6	1	549
20		556.9	4.75	1	557
21		570.5	4.6	1	571
22		570.5	4.6	5	571

Beispiel	Struktur	Molekular- gewicht	HPLC R <sub>t</sub> [min]	HPLC/LCMS- Methode	m/z (M+H) +
23		580.6	3.1	7	581
24		564.5	3.8	8	565
25		564.5	2.4	3	565
26		540.6	2.8	7	541

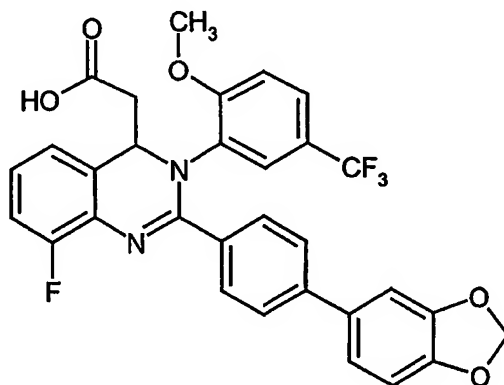
- 58 -

Beispiel	Struktur	Molekulargewicht	HPLC $R_t$ [min]	HPLC/LCMS-Methode	m/z (M+H) +
27		536.6	5.0	1	537
28		579.5	3.2	7	580
29		606.5	4.9	1	607

**Beispiel 30**

{2-[4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)phenyl]-8-fluor-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure

5



Ausgehend von 56 mg (0.09 mmol) Methylester aus Beispiel 19A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [E] 52 mg (92% d. Th.) Produkt erhalten.

10 HPLC (Methode 7):  $R_t = 3.13$  minMS (ESIpos):  $m/z = 579$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>CN):  $\delta$  [ppm] = 7.70 (d, 1H); 7.57 (d, 1H); 7.50-7.40 (m, 4H); 7.14-7.08 (m, 4H); 6.94-6.88 (m, 2H); 5.13 (dd, 1H); 3.60 (s, 3H); 3.05-3.00 (m, 2H); 2.62 (dd, 2H).

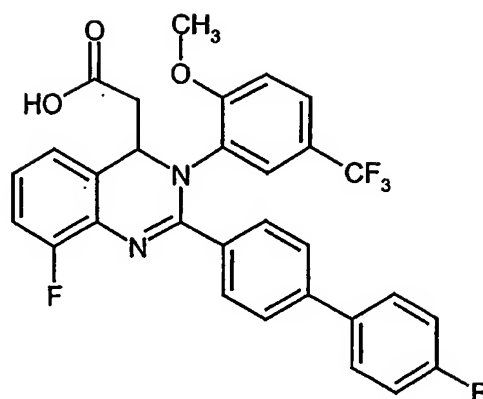
15

**Beispiel 31**

{2-[4-(4-Fluorphenyl)phenyl]-8-fluor-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure

20

- 60 -



Ausgehend von 38.90 mg (0.07 mmol) des Esters aus Beispiel 20A werden analog  
der allgemeinen Arbeitsvorschrift [E] durch Umsetzung mit 8.24 mg (0.21 mmol)  
5 Natriumhydroxid in 10 ml Dioxan 29 mg (76% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

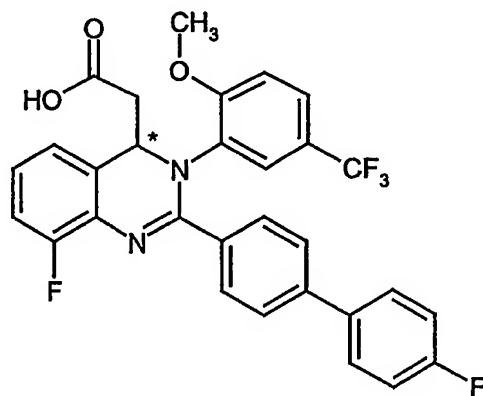
HPLC (Methode 1):  $R_t = 4.6$  min

MS (ESIpos):  $m/z = 553$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.55-2.63 (m, 2H); 3.62 (s, 3H); 5.13-  
5.30 (m, 1H); 6.90- 7.80 (m, 14H); 12.5-12.8 (br.s, 1H).

### Beispiel 32

{2-[4-(4-Fluorphenyl)phenyl]-8-fluor-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)-phenyl]-3,4-  
dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



- 61 -

Durch Trennung von 172 mg des Racemats aus Beispiel 31 nach Methode 9 und erneuter Reinigung mittels Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan, Dichlormethan/Methanol 10:1) werden 60 mg (35% d. Th.) des Produkts erhalten.

HPLC (Methode 5):  $R_t = 4.6$  min

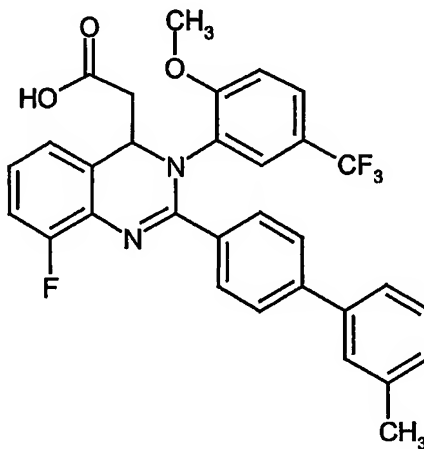
5 MS (ESIpos):  $m/z = 553$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.60-2.90 (br.m, 2H); 3.10-3.80 (br.s, 3H); 5.00-5.20 (m, 1H); 6.80- 7.80 (m, 14H).

### Beispiel 33

10

{2-[4-(3-Methylphenyl)phenyl]-8-fluor-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



15

Ausgehend von 450 mg (0.80 mmol) des Esters aus Beispiel 21A werden analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift [E] durch Umsetzung mit 96 mg (2.40 mmol) Natriumhydroxid in 21.5 ml Dioxan 407.5 mg (93% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

20

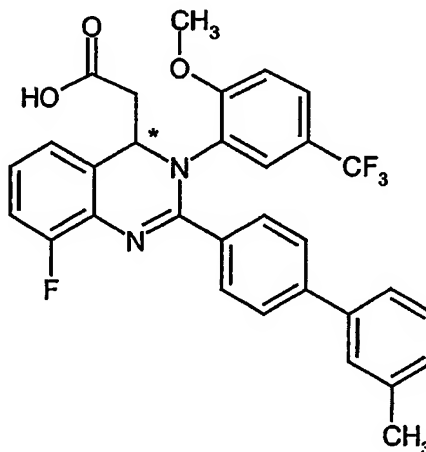
HPLC (Methode 1):  $R_t = 4.7$  min

MS (ESIpos):  $m/z = 549$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**Beispiel 34**

{2-[4-(3-Methylphenyl)phenyl]-8-fluor-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)-phenyl]-  
3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure

5



Durch Trennung von 407.5 mg des Racemats aus Beispiel 33 nach Methode 10 und  
erneuter Reinigung mittels Kristallisation aus Diethylether werden 153.6 mg (38%  
d. Th.) des Produkts erhalten.

10

HPLC (Methode 5):  $R_t = 4.7$  min

MS (ESIpos):  $m/z = 549$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.35 (s, 3H), 2.50-2.60 (m, 1H); 2.90-  
3.10 (m, 1H), 3.40-3.80 (br.s, 3H); 5.10-5.20 (m, 1H); 6.90-7.75 (m, 14H); 12.5-12.7  
(br.s, 1H).

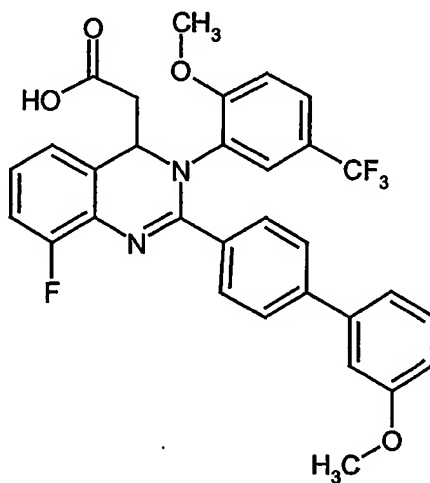
15

**Beispiel 35**

{2-[4-(3-Methoxyphenyl)phenyl]-8-fluor-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)-phenyl]-  
3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure

20

- 63 -



Ausgehend von 459 mg (0.79 mmol) des Esters aus Beispiel 22A werden analog der  
allgemeinen Arbeitsvorschrift [E] durch Umsetzung mit 95.2 mg (2.38 mmol)

5 Natriumhydroxid in 54 ml Dioxan 383 mg (86% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

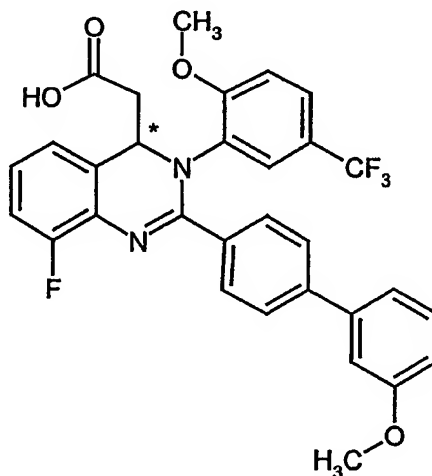
HPLC (Methode 1):  $R_t = 4.5$  min

MS (ESIpos):  $m/z = 565$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

### Beispiel 36

10

{2-[4-(3-Methoxyphenyl)phenyl]-8-fluor-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)-phenyl]-  
3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure





- 64 -

Durch Trennung von 46 mg des Racemats aus Beispiel 35 nach Methode 6 und erneuter Reinigung mittels Kristallisation aus Diethylether werden 13 mg (28% d. Th.) des Produkts erhalten.

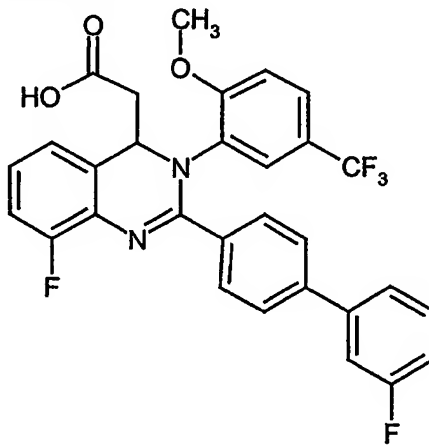
HPLC (Methode 5):  $R_t = 4.6$  min

5 MS (ESIpos):  $m/z = 565$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.50-2.60 (m, 1H); 2.90-3.10 (m, 1H), 3.30 (s, 3H); 3.80 (s, 3H); 5.10-5.20 (m, 1H); 6.90-7.75 (m, 14H); 12.5-12.7 (br.s, 1H).

10 **Beispiel 37**

{2-[4-(3-Fluorphenyl)phenyl]-8-fluor-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



15

Ausgehend von 20.00 mg (0.04 mmol) des Esters aus Beispiel 23A werden analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift [E] durch Umsetzung mit 4.24 mg (0.11 mmol) Natriumhydroxid in 10 ml Dioxan 18.7 mg (96% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

HPLC (Methode 5):  $R_t = 4.6$  min

20 MS (ESIpos):  $m/z = 553$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.50-2.65 (m, 1H); 2.90-3.10 (m, 1H), 3.50-3.7 (br.s, 3H); 3.80 (s, 3H); 5.10-5.20 (m, 1H); 6.90-7.75 (m, 14H), 12.50-12.60 (br.s, 1H).

**B. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit**

Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden  
5 Assays gezeigt werden:

**Anti-HCMV- (Anti-Humanes Cytomegalo-Virus) Zytopathogenitätstests**

Die Testverbindungen werden als 50 millimolare (mM) Lösungen in Dimethyl-  
sulfoxid (DMSO) eingesetzt. Ganciclovir, Foscarnet und Cidofovir dienen als  
10 Referenzverbindungen. Nach der Zugabe von jeweils 2 µl der 50, 5, 0,5 und  
0,05 mM DMSO-Stammlösungen zu je 98 µl Zellkulturmedium in der Reihe 2 A-H  
in Doppelbestimmung werden 1:2-Verdünnungen mit je 50 µl Medium bis zur Reihe  
11 der 96-Well-Platte durchgeführt. Die Wells in den Reihen 1 und 12 enthalten je  
15 50 µl Medium. In die Wells werden dann je 150 µl einer Suspension von  $1 \times 10^4$   
Zellen (humane Vorhautfibroblasten [NHDF]) pipettiert (Reihe 1 = Zellkontrolle)  
bzw. in die Reihen 2-12 ein Gemisch von HCMV-infizierten und nichtinfizierten  
NHDF-Zellen (M.O.I. = 0,001 - 0,002), d.h. 1-2 infizierte Zellen auf 1000 nicht-  
infizierte Zellen. Die Reihe 12 (ohne Substanz) dient als Viruskontrolle. Die End-  
20 Testkonzentrationen liegen bei 250 - 0,0005 µM. Die Platten werden 6 Tage bei  
37°C / 5% CO<sub>2</sub> inkubiert, d.h. bis in den Viruskontrollen alle Zellen infiziert sind  
(100% cytopathogener Effekt [CPE]). Die Wells werden dann durch Zugabe eines  
Gemisches von Formalin und Giemsa's Farbstoff fixiert und gefärbt (30 Minuten),  
mit aqua bidest. gewaschen und im Trockenschrank bei 50°C getrocknet. Danach  
25 werden die Platten mit einem Overhead-Mikroskop (Plaque multiplier der Firma  
Technomara) visuell ausgewertet.

Die folgenden Daten können von den Testplatten ermittelt werden:

CC<sub>50</sub> (NHDF) = Substanzkonzentration in µM, bei der im Vergleich zur unbehandelten Zellkontrolle keine sichtbaren cytostatischen Effekte auf die Zellen erkennbar sind;

EC<sub>50</sub> (HCMV) = Substanzkonzentration in µM, die den CPE (cytopathischen Effekt) um 50 % im Vergleich zur unbehandelten Viruskontrolle hemmt;

SI (Selektivitätsindex) = CC<sub>50</sub> (NHDF) / EC<sub>50</sub> (HCMV).

Repräsentative in-vitro-Wirkdaten für die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in Tabelle A wiedergegeben:

**Tabelle A**

Beispiel Nr.	NHDF CC <sub>50</sub> [µM]	HCMV EC <sub>50</sub> [µM]	SI HCMV
1	15	0.1	150
2	12	0.07	171
3	15	0.13	115
4	8.6	0.06	143
5	12	0.74	16
6	12	0.35	34
7	31	1.8	17
32	15	0.01	1500
36	15	0.01	1500

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von HCMV-Infektionen kann im folgenden Tiermodell gezeigt werden:

### HCMV Xenograft-Gelfoam®-Modell

#### Tiere:

- 5        3-4 Wochen alte weibliche immundefiziente Mäuse (16-18 g), Fox Chase SCID oder Fox Chase SCID-NOD oder SCID-beige werden von kommerziellen Züchtern (Bomholtgaard, Jackson) bezogen. Die Tiere werden unter sterilen Bedingungen (einschließlich Streu und Futter) in Isolatoren gehalten.

10        Virusanzucht:

- Humanes Cytomegalovirus (HCMV), Stamm Davis, wird *in vitro* auf humanen embryonalen Vorhautfibroblasten (NHDF-Zellen) angezüchtet. Nach Infektion der NHDF-Zellen mit einer Multiplizität der Infektion (M.O.I) von 0,01 werden die  
15        virusinfizierten Zellen 5-7 Tage später geerntet und in Gegenwart von Minimal Essential Medium (MEM), 10 % foetalem Kälberserum (FKS) mit 10 % DMSO bei -40°C aufbewahrt. Nach serieller Verdünnung der virusinfizierten Zellen in Zehnerschritten erfolgt die Titerbestimmung auf 24-Well-Platten konfluenter NHDF-Zellen nach Vitalfärbung mit Neutralrot oder Fixierung und Färbung mit einem  
20        Formalin-Giemsa Gemisch (wie unter B. beschrieben).

#### Vorbereitung der Schwämme, Transplantation, Behandlung und Auswertung:

- 1x1x1 cm große Kollagenschwämme (Gelfoam®; Fa. Peasel & Lorey, Best.-Nr.  
25        407534; K.T. Chong et al., Abstracts of 39<sup>th</sup> Interscience Conference on Anti-microbial Agents and Chemotherapy, 1999, S. 439; P.M. Kraemer et al., Cancer Research 1983, (43): 4822-4827) werden zunächst mit Phosphat-gepufferter Saline (PBS) benetzt, die eingeschlossenen Luftblasen durch Entgasen entfernt und dann in MEM + 10 % FKS aufbewahrt. 1 x 10<sup>6</sup> virusinfizierte NHDF-Zellen (Infektion mit  
30        HCMV-Davis M.O.I = 0.01) werden 3 Stunden nach Infektion abgelöst und in 20 µl MEM, 10 % FKS auf einen feuchten Schwamm getropft. Optional werden nach

- 68 -

12-13 Stunden auf die infizierten Schwämme 5 ng/ $\mu$ l basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) in 25  $\mu$ l PBS / 0,1% BSA / 1 mM DTT aufgebracht und 1 Stunde inkubiert. Zur Transplantation werden die immundefizienten Mäuse mit Avertin oder einem Gemisch aus Azepromazin-Xylazin und Ketamin narkotisiert, das Rückenfell mit Hilfe eines Trockenrasierers entfernt, die Oberhaut 1-2 cm geöffnet, entlastet und die feuchten Schwämme unter die Rückenhaut transplantiert. Die Operationswunde wird mit Gewebekleber verschlossen. 24 Stunden nach der Transplantation werden die Mäuse über einen Zeitraum von 8 Tagen dreimal täglich (7.00 Uhr und 14.00 Uhr und 19.00 Uhr), zweimal täglich (8.00 Uhr und 17.00 Uhr), oder einmal täglich (14.00 Uhr) peroral mit Substanz behandelt. Die Dosis beträgt 3 oder 10 oder 30 oder 100 mg/kg Körpergewicht, das Applikationsvolumen 10 ml/kg Körpergewicht. Die Formulierung der Substanzen erfolgt in Form einer 0,5 %-igen Tylosesuspension optional mit 2 % DMSO. 9 Tage nach Transplantation und 16 Stunden nach der letzten Substanzapplikation werden die Tiere schmerzlos getötet und der Schwamm entnommen. Die virusinfizierten Zellen werden durch Kollagenaseverdau (330 U / 1,5 ml) aus dem Schwamm freigesetzt und in Gegenwart von MEM, 10 % foetalem Kälberserum, 10 % DMSO bei -140°C aufbewahrt. Die Auswertung erfolgt nach serieller Verdünnung der virusinfizierten Zellen in Zehnerschritten durch Titerbestimmung auf 24-Well-Platten konfluenter NHDF-Zellen nach Vitalfärbung mit Neutralrot oder nach Fixierung und Färbung mit einem Formalin-Giemsa Gemisch (wie unter B. beschrieben). Ermittelt wird die Anzahl infektiöser Viruspartikel nach Substanzbehandlung im Vergleich zur placebobehandelten Kontrollgruppe.

### C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

**Tablette:****Zusammensetzung:**

- 5      100 mg der Verbindung von Beispiel 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.
- Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

10      **Herstellung:**

- Die Mischung aus Wirkstoff, Lactose und Stärke wird mit einer 5 %-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat für 5 min. gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen
- 15      Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft von 15 kN verwendet.

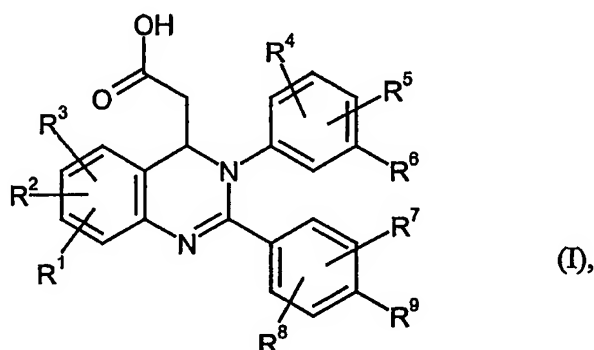
**Oral applizierbare Suspension:**

20      **Zusammensetzung:**

- 1000 mg der Verbindung von Beispiel 1, 1000 mg Ethanol (96 %), 400 mg Rhodigel (Xanthan gum der Fa. FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.
- Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen
- 25      10 ml orale Suspension.

**Herstellung:**

- Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, der Wirkstoff wird der Suspension
- 30      zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluss der Quellung des Rhodigels wird ca. 6 h gerührt.

**Patentansprüche****1. Verbindung der Formel**

(I),

in welcher

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Carboxyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Trifluormethyl, Halogen, Cyano, Hydroxy oder Nitro stehen,

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Cyano, Halogen, Nitro, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy stehen,

R<sup>6</sup> für Alkyl, Cyano, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl steht,

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Alkyl oder Alkoxy stehen und

R<sup>9</sup> für Aryl oder 1,3-Benzodioxol-5-yl steht, worin Aryl und 1,3-Benzodioxol-5-yl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Alkoxy, Alkylthio, Carboxyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Trifluormethyl, Halogen,

Carbamoyl, Cyano, Hydroxy, Amino, Alkylamino, Nitro und gegebenenfalls Hydroxy-substituiertes Alkyl,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

5

2. Verbindung nach Anspruch 1, in welcher

$R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Hydroxy, Aminocarbonyl oder Nitro stehen,

10

$R^4$  und  $R^5$  unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Alkyl oder Alkoxy stehen,

$R^6$  für Trifluormethyl, iso-Propyl oder tert.-Butyl steht,

15

$R^7$  und  $R^8$  unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen,  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxy stehen und

$R^9$  für Phenyl oder 1,3-Benzodioxol-5-yl steht, worin Phenyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Carboxyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylcarbonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy carbonyl, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Hydroxy, Amino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino und Nitro,

20

25

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, in welcher

30

$R^1$  und  $R^2$  für Wasserstoff stehen,



- 72 -

$R^3$  für Fluor steht,

$R^4$  und  $R^5$  unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor oder Alkoxy stehen,

5

$R^6$  für Trifluormethyl steht,

$R^7$  und  $R^8$  für Wasserstoff stehen und

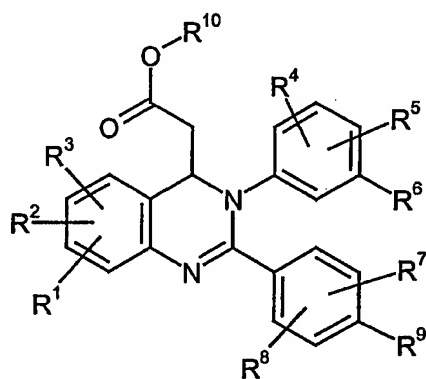
10

$R^9$  für Phenyl steht, worin Phenyl substituiert sein kann mit 1 oder 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Methoxy, Fluor und Chlor,

15

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

4. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel



(II),

20

in welcher

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  und  $R^9$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, und

- 73 -

R<sup>10</sup> für Alkyl, bevorzugt Methyl oder Ethyl, steht,

mit einer Base umgesetzt wird.

5

5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

10

6. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.

15

7. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Virusinfektionen.

20

8. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Virusinfektion eine Infektion mit dem humanen Cytomegalovirus (HCMV) oder einem anderen Vertreter der Gruppe der Herpes viridae ist.

25

9. Arzneimittel nach Anspruch 6 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Virusinfektionen.

10. Verfahren zur Bekämpfung von Virusinfektionen in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer antiviral wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, eines Arzneimittels nach Anspruch 6 oder eines nach Anspruch 7 oder 8 erhaltenen Arzneimittels.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/11880

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D239/74 A61K31/517 A61P31/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data, PAJ

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 41253 A (CUSHING TIMOTHY D ;CHEN XIAOQI (US); JAEN JUAN C (US); TULARIK INC) 19 August 1999 (1999-08-19) see claims 1, 47 and 54 ---	1-10
A	WANG, FENGJLANG ET AL: "Solid-phase synthesis of 3,4-dihydroquinazoline" TETRAHEDRON LETTERS (1997), 38(50), 8651-8654 , XP004097142 see abstract --- -/--	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the International filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&amp;\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 March 2004

Date of mailing of the international search report

18/03/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Traegler-Goeldel, M

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/11880

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>SAITO, TAKAO ET AL: "A facile and efficient carbodiimide-mediated synthesis of dihydroquinazolines via a tandem nucleophilic addition-intramolecular hetero conjugate addition annulation strategy"</p> <p>TETRAHEDRON LETTERS (1996), 37(2), 209-12</p> <p>' XP004030439</p> <p>see abstract</p>	1-10

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/11880

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9941253	A	19-08-1999	AT 245641 T 15-08-2003
		AU 748087 B2 30-05-2002	
		AU 2599999 A 30-08-1999	
		BR 9908004 A 18-12-2001	
		CA 2321153 A1 19-08-1999	
		CN 1297447 T 30-05-2001	
		DE 69909756 D1 28-08-2003	
		EP 1056742 A1 06-12-2000	
		JP 2002503662 T 05-02-2002	
		NZ 506417 A 30-05-2003	
		WO 9941253 A1 19-08-1999	
		US 6200977 B1 13-03-2001	
		US 2001018436 A1 30-08-2001	

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/11880

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D239/74 A61K31/517 A61P31/22

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data, PAJ

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 99 41253 A (CUSHING TIMOTHY D ;CHEN XIAOQI (US); JAEN JUAN C (US); TULARIK INC) 19. August 1999 (1999-08-19) see claims 1, 47 and 54 ---	1-10
A	WANG, FENGJLANG ET AL: "Solid-phase synthesis of 3,4-dihydroquinazoline" TETRAHEDRON LETTERS (1997), 38(50), 8651-8654 , XP004097142 see abstract --- -/--	1-10

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

4. März 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

18/03/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Traegler-Goedel, M

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/11880

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>SAITO, TAKAO ET AL: "A facile and efficient carbodiimide-mediated synthesis of dihydroquinazolines via a tandem nucleophilic addition-intramolecular hetero conjugate addition annulation strategy"</p> <p>TETRAHEDRON LETTERS (1996), 37(2), 209-12</p> <p>' XP004030439</p> <p>see abstract</p> <p>-----</p>	1-10

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/11880

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9941253 A	19-08-1999	AT 245641 T	15-08-2003
		AU 748087 B2	30-05-2002
		AU 2599999 A	30-08-1999
		BR 9908004 A	18-12-2001
		CA 2321153 A1	19-08-1999
		CN 1297447 T	30-05-2001
		DE 69909756 D1	28-08-2003
		EP 1056742 A1	06-12-2000
		JP 2002503662 T	05-02-2002
		NZ 506417 A	30-05-2003
		WO 9941253 A1	19-08-1999
		US 6200977 B1	13-03-2001
		US 2001018436 A1	30-08-2001